Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. M. Eggstein

EINFLUSS DER GANZKÖRPERRÖNTGENBESTRAHLUNG AUF DEN SCHWUND VON ^{125}J-INSULIN UND Na ^{131}J BEIM KANINCHEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

MARTIN HOFMANN
aus Schorndorf/Rems

1980

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. M. Eggstein

EINFLUSS DER GANZKÖRPERRÖNTGENBESTRAHLUNG AUF DEN SCHWUND VON ^{125}J-INSULIN UND Na ^{131}J BEIM KANINCHEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

MARTIN HOFMANN
aus Schorndorf/Rems

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Kallee
	(Professor Dr. M. Eggstein)
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. K. Anger

gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler, 74 Tübingen, Vor dem Kreuzberg 25

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	1
Methodik	3
A) Radioaktiv markiertes Insulin	3
1.) Jodierungsmethode	3
2.) Abtrennung des markierten Insulins durch Gelfiltration	3
3.) Bestimmung der Ausbeute an markiertem Insulin	4
4.) Eigenschaften des markierten Insulins	5
5.) Aufbewahrung des markierten Insulins	7
B) Tierversuche	8
1.) Versuchstiere	8
2.) Versuchsaufbau	8
3.) Bestrahlung	9
4.) Versuchsablauf	9
5.) Auswertung der Meßergebnisse	12
6.) Statistik	13
Ergebnisse	15
Tabellen und Abbildungen	19
Diskussion	44
Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	59

E I N L E I T U N G

Zur Klärung der Frage, ob für die Insulinresistenz mancher Diabetiker auch Insulin-unspezifische Gewebsreaktionen mitverantwortlich sein können, immunisierten D'ADDABBO und KALLEE (1960) zahlreiche Kaninchen hochgradig teils gegen Rinderalbumin, teils gegen Humanserum oder Bence-Jones-Proteine. Danach verglichen sie den Radioaktivitätsschwund aus dem Blut nach intravenöser Injektion von ^{131}J-Rinderinsulin mit dem Schwund bei nichtsensibilisierten Kontrollkaninchen.
Da immunologische Reaktionen hauptsächlich in Zellen stattfinden, die dem RES nahestehen, versuchten sie dieses durch eine letale Röntgenbestrahlung sensibilisierter Kaninchen auszuschalten. Achtzehn bis vierundzwanzig Stunden nach der Bestrahlung wurde wiederum die Halbwertszeit (HWZ) des ^{131}J-Insulins bestimmt und mit den Kontrollen verglichen. Dabei stieg nach Bestrahlung die HWZ der Gesamtserumradioaktivität wesentlich an, während die HWZ der mit Trichloressigsäure (TCA) fällbaren Radioaktivität (RA) annähernd unverändert blieb. Entweder bauten also bestrahlte Zellen das Insulin beschleunigt ab, oder die Abbauprodukte des ^{131}J-Insulins wurden langsamer aus dem Blut eliminiert als vor Bestrahlung. Es konnte damals nicht entschieden werden, ob durch die Ganzkörperbestrahlung nur die Abbaufunktion der Organe für Insulin oder die Ausscheidungsfunktion der Niere für Insulinabbauprodukte oder beide beeinflußt worden waren.

Ein beschleunigter Insulinabbau wäre durchaus vorstellbar: Nach OKADA u. KALLEE (1956) sowie GHIZARI u. CULINA (1973) können bestimmte Enzyme nach Bestrahlung eine erhöhte Aktivität aufweisen. Andererseits können Enzyme durch Bestrahlung geschädigt und in ihrer Aktivität inhibiert werden (PATT u. BRUES,1950; GHIZARI u. CULINA,1973). Auch eine Beeinflussung der Nierenfunktion durch Röntgenbestrahlung konnte von verschiedenen Autoren nachgewiesen werden: Nach SARRE u. MOSER (1961) können schon Bestrahlungen mit niedrigen Dosen beim Kaninchen eine Rest-N-Erhöhung hervorrufen. Durch Bestrahlung

können also Harnsekretion und Nierenfunktion beeinflußt werden, wobei es in Abhängigkeit von der Dosis zu einer Zunahme der Diurese, aber auch zu einer Hemmung derselben kommen kann (KLEIBEL, 1964).

Ziel dieser Arbeit war die Klärung der Frage, ob und in welcher Weise 24 h nach Ganzkörperröntgenbestrahlung mit 700 R beim Kaninchen der Insulinkatabolismus und die Ausscheidungsfunktion der Niere für Insulinabbauprodukte verändert sind. Dazu wurde $Na^{131}J$ als Parameter für die renale Ausscheidungsfunktion eingesetzt. Außerdem interessierte die Frage, ob die Bestrahlung einen Einfluß auf die Verteilung von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin zwischen Plasma und Extravaskulärraum sowie auf die Zellaufnahme und Organverteilung der beiden Substanzen hat. Schließlich sollte untersucht werden, inwieweit es bereits 24 h nach Ganzkörperröntgenbestrahlung zu morphologischen Veränderungen an den wichtigsten Organen des Insulinmetabolismus kommt.

M E T H O D I K

A) Radioaktiv markiertes Insulin

1.) Jodierungsmethode

Die Jodierung erfolgte nach der Chloramin-T-Methode von HUNTER u. GREENWOOD (1962), modifiziert nach BERSON u. YALOW (1973).

Zu den vom Hersteller in einem konischen Glasgefäß gelieferten 10 µl $Na^{125}J$ (Amersham/Buchler, Braunschweig, 100 mCi/ml= 1 mCi, 11-17 mCi/µg) wurden 10 µl Na-Phosphat-Puffer (0,5 M, pH 7,5) und 10 µl Insulinlösung (kristallines Rinderinsulin, Farbwerke Hoechst, 1 mg in 1 ml 0,005 M HCl) pipettiert und vermischt. Die Jodierungsreaktion wurde durch Zugabe von 10 µl frisch angesetzter Chloramin-T-Lösung (62 mg Chloramin T - Trihydrat, Merck Nr. 2426 in 10 ml 0,05 M Na-Phosphat-Puffer, pH 7,5) gestartet. Das überschüssige Oxidationsmittel wurde nach ca. 10 sec mit 20 µl Na-Pyrosulfit-Lösung (48 mg Na-Pyrosulfit, Merck Nr. 6528 in 10 ml 0,05 M Na-Phosphat-Puffer, Ph 7,5) reduziert, da nach mehr als 10 sec kein wesentlicher Anstieg der Ausbeute mehr zu erwarten ist. Außerdem tritt nach längeren Intervallen eine Schädigung des Hormons ein, und die Adsorption an die Wände des Glasgefäßes nimmt zu (BERSON u. YALOW, 1973).

Um den adsorbierten Anteil möglichst gering zu halten, wurden ferner 300 µl Humanserum hinzugefügt, und der gesamte Ansatz wurde nochmals durchmischt. Das Humanserum diente außerdem der Verbesserung der Reindarstellung des markierten Insulins auf der Sephadex-Säule, da Hormonbruchstücke leicht an Serumproteine, besonders Albumin und a-Globuline, gebunden werden (BERSON u. YALOW ,1973).

2.) Abtrennung des markierten Insulins durch Gelfiltration

Nach BERSON u. YALOW (1973) ist es notwendig, das markierte Hormon von überschüssigem Radiojodid und Hormonbruchstücken zu trennen (vgl. OEFF, 1954a). Für Peptidhormone mit einem Molekulargewicht von weniger als 10 000 (Insulin: ca. 6 000) eignet sich besonders Sephadex G 50. Daher wurde der Jodier-

ungsansatz sofort auf eine mit Sephadex G 50 fine gefüllte Säule (1 cm x 80 cm) pipettiert. Als Elutionsmedium diente ein 1/15 M Na-K-Phosphat-Puffer (pH 7,4) mit Zusatz von 0,25% Humanalbumin (Behringwerke, Frankfurt/M.) zur Desorption des Insulins und 0,1% Na-Azid zur Vermeidung von Bakterienwachstum.
Das Eluat wurde in Fraktionen zu je 10 Tropfen (entsprechend ca. 0,5 ml) aufgefangen und deren Radioaktivität in einem Bohrlochszintillationszähler (Frieseke & Höpfner, Erlangen) gemessen. Die Messwerte der Fraktionen wurden graphisch dargestellt (Abb. 1).
Es ergaben sich wie bei YALOW u. BERSON (1973) zwei Gipfel: Peak 1 (Fraktion 39-47) stellt das von Serumproteinen und Hormonbruchstücken gereinigte markierte Hormon dar, das in der Papierelektrophorese die für Insulin charakteristischen Wanderungseigenschaften aufwies (vgl. Seite 6). Peak 2 (Fraktion 72-87) repräsentiert das nicht in die Reaktion eingegangene überschüssige Radiojodid.

Bei der Jodierung entstandene Hormonbruchstücke hätten dabei vor dem Insulin-Peak (großmolekulare Schädigungsprodukte), zwischen Insulin- und Jodid-Peak (A-Kette) und nach dem Jodid-Peak (kleinmolekulare Schädigungsprodukte) erscheinen müssen (KERP u. STEINHILBER, 1967; FREYCHET et al., 1972; YALOW u. BERSON, 1973; TERRIS u. STEINER, 1976). Tatsächlich fand sich bei Fraktion 60 und Fraktion 95 jeweils ein diskreter Peak, der im ersten Fall folglich der A-Kette, im zweiten Fall kleinmolekularen Spaltprodukten entsprechen dürfte.

3.) Bestimmung der Ausbeute an markiertem Insulin

Ausschließlich die im Insulin-Peak liegenden Fraktionen (Fraktion 41-45) wurden zur Berechnung herangezogen. Außerdem wurde der Verlust an Radioaktivität durch Adsorption an Laborgeräte berücksichtigt, der trotz Desorptionsmaßnahmen (Zugabe von Humanserum zum Jodierungsansatz und Humanalbumin zum Elutionsmedium) immer noch ca. 10% betrug. Unter Beachtung dieser Gesichtspunkte ergab sich eine Ausbeute an insulingebundener Radioaktivität von rund 18%.

4.) Eigenschaften des markierten Insulins

a.) Nuklearchemische Eigenschaften:

Das für die Tierversuche verwendete ^{125}J-Insulin entstammte einer Mischung aus Fraktion 41-45 (vgl. Abb. 1) und hatte am Herstellungstag eine durchschnittliche spezifische Aktivität von etwa 16 mCi/mg. Bei einer vom Hersteller angegebenen spezifischen Aktivität des bei der Jodierung verwendeten $Na^{125}J$ von 11-17 mCi pro µg Jodid ergibt sich ein Jodgehalt des markierten Insulins von 0,09-0,15 g%. Ein Molekül Insulin (MG: 6 000) enthielt also ungefähr 0,043-0,072 Atome Jod, oder anders ausgedrückt, durchschnittlich war jedes 23. bis 14. Insulinmolekül mit einem Atom Jod signiert.

Durch Überjodierung können markierte Hormone entstehen, deren Eigenschaften, insbesondere hinsichtlich der Immunoreaktivität und des biologischen Abbaus, nicht mehr denen der nativen Hormone entsprechen. Daher darf ein Protein nicht mit mehr als einem Fremd-Atom pro Molekül signiert werden. Sicherheitshalber ist es sogar ratsam, höchstens nur jedes 10. bis 20. Insulinmolekül mit einem Radiojod-Atom zu etikettieren, wenn ein Jodgehalt von 0,1 bis 0,2 g% nicht überschritten werden soll. Bei "trägerfreiem" ^{125}J entspricht der obere Grenzwert etwa 2 - 35 mCi pro Milligramm Insulin (KALLEE, 1969). Ein so mild jodiertes Insulin kann als brauchbarer biologischer Tracer für das natürliche Hormon angesehen werden (GARRAT, 1964), da es sich im Organismus in Hinsicht auf Verteilung und Abbau wie natives Insulin verhält (ELGEE u. WILLIAMS, 1955). Bei einem Jodierungsgrad von weniger als einem Atom Jod pro Molekül erfolgt der Abbau rasch und vollständig (IZZO et al., 1972). Höhere Jodierung dagegen führt zu verstärkter intrazellulärer Bindung und zu verlangsamtem Abbau (LEE, 1959). Dagegen fanden ARQUILLA et al. (1968), daß selbst eine leichte Jodierung von Insulin zu signifikanten Veränderungen in den biologischen, immunologischen und elektrophoretischen Eigenschaften des Moleküls führt.
Nach SODOYEZ et al. (1975) waren jedoch nur die Abbauenzyme der Leber in der Lage, ein mit 378 mCi/mg jodiertes ^{125}J-Insulin vom nativen Hormon zu unterscheiden. Solche Veränder-

ungen sind bei Markierung mit ^{131}J stärker ausgeprägt als mit ^{125}J (OOMS et al., 1968b), welches bei den vorliegenden Versuchen verwendet wurde.
Das hier verwendete Insulin entsprach also den oben beschriebenen Anforderungen. Durch Verwendung der gleichen ^{125}J-Insulin-Charge im Kontroll- und Bestrahlungsversuch lagen vergleichbare Versuchsbedingungen vor.

b.) Papierelektrophoretische Eigenschaften:

Zur Untersuchung der elektrophoretischen Beweglichkeit des markierten Insulins wurden Papierelektrophoresen in einer Apparatur der Fa. LKB, Stockholm (Type 3290B) durchgeführt unter Verwendung von Veronal-Na-Acetat-Puffer (pH 8,6; Ionenstärke μ= 0,1) und zwei 40 mm breiten Papierstreifen (Macherey, Nagel & Co., Düren, Nr. 214). Auf beiden Streifen wurden jeweils 100 µl der aus der Säule eluierten Flüssigkeit aufgetragen. Dies entspricht einer Auftragsmenge von ca. 0,37 µg ^{125}J-Insulin und 250 µg Humanalbumin. Auf einem Streifen wurden zusätzlich noch 30 µl = 54 µg nichtradioaktives autologes Trägerinsulin (Altinsulin vom Rind, Fa. Hoechst, 0,18%ige Lösung) aufgetragen. Die Laufzeit betrug 13 h bei 110 V. Anschließend wurden - mit Ausnahme der Abb. 2 und 3 - beide Streifen der Länge nach halbiert und jeweils eine Hälfte mit Amidoschwarz 10B in Methanol-Eisessig gefärbt, die andere Hälfte in einer Röntgenkassette über ca. 14 Tage der Selbstbelichtung überlassen.
Wie die Abb. 2 und 3 zeigen, bleibt das markierte Insulin in Abwesenheit von autologem Trägerinsulin an der Auftragstelle liegen, während Humanalbumin zur Anode wandert. Durch Zugabe von nichtradioaktivem Trägerinsulin im Überschuß wird der größte Teil des markierten Insulins mobilisiert und wandert bis in Höhe der Albuminbande.

Dieses Vorgehen entspricht einer von KALLEE (1952) beschriebenen sehr empfindlichen papierelektrophoretischen Nachweismethode, mit der selbst geringste Insulinmengen qualitativ nachgewiesen werden können. Sehr kleine Mengen von radiojodiertem Insulin (weniger als 3 µg) bleiben auch in Gegenwart

eines großen Überschusses an Serumproteinen in der Nähe der Auftragstelle adsorbiert. Erst nach Zusatz größerer Mengen von Trägerinsulin wird es desorbiert und wandert mit seiner Eigenbeweglichkeit im Albumin- bis a_2-Globulinbereich (KALLEE, 1952,1954). Diese Adsorption ist vergleichbar mit einer immunologischen Spezifität (KALLEE, 1967). Wenn anstelle von Serum Humanalbumin aufgetragen wird, weist radiojodiertes Insulin die annähernde Beweglichkeit von Humanalbumin bis a_1-Globulin auf (KALLEE, 1952).
Mit dieser Nachweismethode konnte das Material aus Peak 1 als intaktes Insulin identifiziert werden.

5.) Aufbewahrung des markierten Insulins

Die oben (Seite 5) näher beschriebene ^{125}J-Insulinlösung wurde unmittelbar nach ihrer Herstellung in Portionen zu je 250 µl aufgeteilt und in Kunststoffröhrchen pipettiert. Durch Verdünnung mit jeweils 2 ml Kaninchenserum sollte die Selbstbestrahlung und die Adsorption an die Gefäßwand während der Lagerung möglichst gering gehalten werden. Die Röhrchen wurden bis zur Verwendung bei ca. -20°C über höchstens 14 Tage gelagert. Jede Portion enthielt also schätzungsweise 1 µg (= 0,025 I.E.) reines ^{125}J-Insulin mit einer Gesamtradioaktivität von ca. 14,8 µCi am Herstellungstag. Nach STEIN u. GROSS (1959) entspricht dies einer Tracerdosis. Zur Herstellung eines Standards für die Serumradioaktivitätsmessungen wurden zu 100 ml Rinderserum 250 µl ^{125}J-Insulinlösung der gesammelten Fraktionen 41-45 pipettiert.

Auch spurenjodierte Proteine können nach der Radiojodierung einer Schädigung durch Selbstbestrahlung während der Lagerung ausgesetzt sein. Strahlengeschädigtes ^{125}J-Insulin schwindet langsamer aus der Blutbahn als intaktes Insulin (Lit. bei KALLEE, 1969). KERP u. STEINHILBER (1967) und RAGHURAMULU u. RAO (1972) fanden übereinstimmend, daß mit zunehmender Lagerungsdauer und spezifischer Aktivität des markierten Insulins immer mehr groß- und kleinmolekulare Strahlenschädigungsprodukte entstehen, die sich durch Gelfiltration abtrennen lassen, während gleichzeitig das intakte Insulin abnimmt. Dieser

Vorgang spielt jedoch erst bei mehr als 15-tägiger Lagerung eine nennenswerte Rolle (RAGHURAMULU u. RAO, 1972). ^{125}J-Insulin behält seine biologische Aktivität am besten bei, wenn es in einer Konzentration von weniger als 0,2 µg/ml, bei -20°C, in Borat-Puffer (pH 8,6) unter Zugabe von 1% Serumalbumin aufbewahrt wird (VAN ORDEN, 1972).
Das bei den Tierversuchen verwendete markierte Insulin wurde aber unter annähernd optimalen Bedingungen gelagert.

B) Tierversuche

1.) Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 12 männlichen Kaninchen (Tier Nr. I - XII) durchgeführt, die zwischen 3 200 g und 4 600 g wogen. Das durchschnittliche Tiergewicht betrug 4 000 g.
Nach COSTINER et al. (1975) metabolisiert die Leber von männlichen Ratten Insulin rascher und intensiver als die von weiblichen. Da bei größeren Tieren häufiger kleine Blutmengen ohne Beeinträchtigung des Stoffwechsels entnommen werden können als bei Kleintieren, kann der Aktivitätsabfall im Blut am selben Tier über längere Zeit verfolgt werden (OEFF, 1954b). Daher wurden Kaninchen als Versuchstiere gewählt.

2.) Versuchsaufbau

Die Tierversuche gliedern sich in Versuche vor Bestrahlung (Kontrollversuch = V1) und Versuche nach Bestrahlung (Bestrahlungsversuch = V2). Diese wurden im Abstand von ca. 8 Tagen nach den Kontrollversuchen und 24 h nach der Ganzkörperröntgenbestrahlung bei jeweils denselben Tieren wie im Kontrollversuch durchgeführt. Im Kontroll- und im Bestrahlungsversuch waren die Versuchsbedingungen soweit wie möglich identisch. Bei beiden Versuchen wurde stets Insulin derslben Charge verwendet. Um etwaige, durch Strahlendenaturierung des Insulins bedingte Veränderungen der Ergebnisse rechtzeitig zu erkennen, diente parallel zu jedem Bestrahlungsversuch ein Kontrollversuch mit einem anderen, noch nicht bestrahlten Kaninchen.

Der Bestrahlungsversuch wurde frühestens 8 Tage nach Beendigung des Kontrollversuches durchgeführt, damit sich keine störende Radioaktivität mehr in den Tieren befand. Dies wurde durch Entnahme einer Blutprobe und orientierende Ganzkörpermessung vor Beginn des Bestrahlungsversuchs bei jedem einzelnen Tier überprüft.

3.) Bestrahlung

Die Bestrahlung erfolgte 7 Tage nach Beendigung des Kontrollversuchs und ca. 24 h vor erneuter Gabe von ^{125}J-Insulin. Dazu wurde jedes Tier in einer Holzkiste ruhiggestellt und mit einem Linearbeschleuniger (Philips Linac, 8-MV-Röntgen) bestrahlt. Die Ganzkörperdosis für jedes Kaninchen betrug 700 R (Feldgröße 290 mm x 290 mm, Focus-Haut-Abstand 130 cm), die Bestrahlungsdauer ca. 3,1 min.
Dies entspricht etwa einer Dosis, bei der innerhalb von 30 Tagen durchschnittlich 50% der Tiere sterben (PATT u. BRUES, 1950). Die tatsächliche Überlebenszeit der Tiere konnte nicht bestimmt werden, weil sie unter Rücksicht auf den Tierschutz nach der Bestrahlung vorzeitig getötet wurden. Jedoch wurde unmittelbar vor, sowie am 2., 4., 6. und 9. Tag nach Bestrahlung bei einigen Tieren die Leukozytenzahl in einer Neubauer-Zählkammer bestimmt (Abb. 4), um den Bestrahlungseffekt deutlich machen zu können.

4.) Versuchsablauf

Alle Versuchstiere erhielten am 4. und 2. Tag vor dem Versuch je 0,5ml nichtradioaktive KJ-Lösung (2%ig) injiziert, um die Speicherung von Radiojodid in der Schilddrüse zu verhindern. Unmittelbar vor dem eigentlichen Experiment wurde nochmals 1 ml einer 2%igen nichtradioaktiven KJ-Lösung nachinjiziert.

a.) Injektion von ^{125}J-Insulin und Na^{131}J:

Kurz vor Versuchsbeginn wurden die ^{125}J-Insulinportionen in den Kunststoffröhrchen bei Zimmertemperatur aufgetaut. 20 µl Na^{131}J (Behring-Werke, Marburg, Kat.-Nr. 1001, 1,83 mCi/ml,

5 - 20 Ci ^{131}J/mgJ) wurden durch Zugabe von 40 µl 2%iger KJ-Lösung so verdünnt, daß 20 µl Lösung am Herstellungstag eine Radioaktivität von 12,2 µCi aufwiesen. Wegen der kurzen physikalischen HWZ des ^{131}J (8,04 Tage) mußte eine identische Lösung nach jeweils 4 Tagen neu hergestellt werden.
Die 20 µl Na^{131}J-Lösung wurden simultan mit der ^{125}J-Insulin-Lösung den Tieren in eine Ohrrandvene injiziert.
Jedes Kaninchen erhielt somit in 2,27 ml Injektionslösung:

250 µl ^{125}J-Insulinlösung (1 µg = 25 m I.E.) mit einer Radioaktivität von 12,6 - 14,8 µCi
in
2 000 µl Kaninchenserum
20 µl Na^{131}J-Lösung (8,5 - 12,2 µCi)

b.) Entnahme der Blut- und Urinproben:

Zur Probenentnahme wurden die Kaninchen in einer modifizierten Versuchskiste gelagert, die neben der Ruhigstellung der Tiere auch die Möglichkeit einer gesonderten Sammlung von Spontanurin und Faeces bot.
Aus der Randvene des kontralateralen Ohres wurden etwa 10, 30, 60, 90 und 120 min. nach Injektion jeweils ca. 2 ml Blut über eine Verweilkanüle (Zusatzgerät Säugling H, Pfrimmer, Erlangen) entnommen; diese wurde durch Spülung mit einer stark verdünnten NaCl- Heparinlösung (Vetren^{R}, Promonta, Hamburg, 200 I.E. pro ml) über den Entnahmezeitraum durchgängig gehalten.
Der während einer Sammelperiode von ca. 3 1/2 h nach Injektion spontan gelassene Urin wurde in einem Gefäß am Boden des Versuchskäfigs aufgefangen.

c.) Entnahme der Organproben im Bestrahlungsversuch:

Im Bestrahlungsversuch wurden neben Blut- und Urinproben zusätzlich Organproben entnommen. Dazu wurden die Tiere ca. 3 1/2 h nach Injektion durch Genickschlag getötet, entblutet und anschließend seziert. Leber, Nieren, Milz und Schilddrüsenregion wurden herauspräpariert und der durch Punktion der Harnblase gewonnene Urin dem Sammelurin zugefügt. Außerdem wurde die Gallenblase durch Punktion entleert. Das Gewicht

der Organe (außer Schilddrüse) und die Urinmenge wurden bestimmt (vgl. Tab. 6 und7), Proben für die Radioaktivitätsmessung entnommen und histologische Präparate von Leber und Niere angefertigt. Die Proben für die Radioaktivitätsmessung wogen bei Leber und Niere jeweils ca. 2 Gramm, die Milz wurde wegen ihres geringen Gewichts (ca. 1,4 g) in toto verwendet, ebenso die Schilddrüse. Bei dieser wurde auf eine Gewichtsbestimmung verzichtet, da das anhängende Bindegewebe nicht vollständig abpräpariert werden konnte und bei der Kleinheit des Organs eine zu große Fehlerquelle dargestellt hätte.

d.) Aufarbeitung der Blut-, Urin- und Organproben, Radioaktivitätsmessung:

Die Blutproben wurden bei 2 500 U/min (= 1 750 g) über 5 min. zentrifugiert, jeweils 500 µl Serum abpipettiert und die Radioaktivität im ^{125}J- und ^{131}J-Kanal gemessen. Da es bei Hämolyse zu einem beschleunigten Insulinabbau kommt (CANTRELL et al., 1972), wurde nur nichthämolytisches Serum verwendet. Nach Ausfällung der Serumproteine mit dem gleichen Volumen 10%iger TCA und zweimaligem Waschen mit je 5 ml 5%iger TCA wurde die Radioaktivität des proteingebundenen ^{125}J bestimmt. Zur Messung der Urin-Radioaktivitäten wurden jeweils 500 µl des Sammelurins verwendet. Die Messgeometrie aller Proben war konstant.
Die in Spritze, Kanüle und Mischgefäß verbliebene und somit nicht injizierte Radioaktivität wurde ebenfalls gemessen.
Als Meßgerät diente ein Szintillationsbohrlochzähler mit Probenwechsler (Frieseke & Höpfner, Erlangen) in Verbindung mit einem Combitron^{R}-Rechner (Diehl, Nürnberg). Um den statistischen Fehler bei der Radioaktivitätsmessung möglichst klein zu halten, wurde die Aktivität jeder Probe 10 min. lang gemessen. Der physikalische Aktivitätsabfall brauchte nicht berücksichtigt zu werden, da die Aktivität der Proben auf Standards bezogen wurde.

Die Standardlösungen enthielten in je 100 ml Rinderserum die gleiche Radioaktivität an ^{125}J-Insulin oder Na^{131}J, die den Kaninchen injiziert worden war. Das Rinderserum sollte die Wandadsorption der Aktivität verringern. Von diesen Standardlösungen kamen jeweils 500 µl zur Messung. Nach jeder 10. Probe wurden die Standards neu gemessen.

5.) Auswertung der Messergebnisse

Die Auswertung der Messwerte im ^{131}J- und ^{125}J-Kanal erfolgte für Serum-, TCA-Präzipitat-, Urin- und Organproben in analoger Weise:

Zunächst wurde bei sämtlichen Werten der Nulleffekt berücksichtigt. Da der Messwert im ^{125}J-Kanal durch Einstreuimpulse aus dem ^{131}J-Kanal verfälscht wird, musste der Einstreufaktor k bestimmt werden:

$$k = \frac{\text{Impulse des } ^{131}\text{J-Standards/min. im } ^{125}\text{J-Kanal}}{\text{Impulse des } ^{131}\text{J-Standards/min. im } ^{131}\text{J-Kanal}}$$

Die in Spritze, Kanüle und Mischröhrchen verbliebene Radioaktivität wurde bei der Berechnung berücksichtigt. Die endgültigen Werte wurden gleich 100% gesetzt und entsprachen der jedem Tier tatsächlich verabreichten Radioaktivität.

Die Messwerte der Serumproben für die Na^{131}J-Radioaktivität im ^{131}J-Kanal und für die Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbare Radioaktivität im ^{125}J-Kanal (nach Korrektur mit dem Einstreufaktor k) wurden jeweils auf 100 ml Serum bezogen und in % des zugehörigen Standards, also in % der verabreichten Dosis pro 100 ml ausgedrückt. Nach derselben Methode wurden die Messwerte der Urinproben im ^{131}J- und ^{125}J-Kanal auf die während der Sammelperiode von 3 1/2 h von jedem einzelnen Tier ausgeschiedene Gesamturinmenge bezogen und ebenfalls in % des zugehörigen Standards (= % der verabreichten Dosis pro 100ml) ausgedrückt.

Die in einem Gramm leber, Niere und Milz sowie in den Gesamtorganen enthaltene ^{125}J- und ^{131}J-Radioaktivität errechnete sich in analoger Weise und wurde ebenfalls auf die verabreichte Dosis Na^{131}J und ^{125}J-Insulin bezogen. Bei der Schilddrüse

waren nur Angaben über die im Gesamtorgan enthaltene Radioaktivität möglich.
Für die graphische Bestimmung der biologischen Halbwertszeiten von $Na^{131}J$-, Gesamtserum-^{125}J- und TCA- fällbarer Radioaktivität wurde jeweils die Radioaktivität der 10 min nach der Injektion von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin gewonnenen Prode (= Probe 1) als Ausgangswert gleich 100% gesetzt (Tab. 5b). Die übrigen Probenwerte (= Proben 2-5) wurden in Abhängigkeit davon in Abb. 6-8 graphisch dargestellt.
Die sich daraus ergebenden Schwundkurven bestehen aus zwei Komponenten: Einem anfänglichen, gekrümmten Kurventeil und einem anschließenden, weniger rasch abfallenden geraden Teil. Aus dem geraden Anteil läßt sich die HWZ der langsamen Schwundkomponente a_1 graphisch bestimmen. Nach Extrapolation der Geraden a_1 (Abb. 6-8) zur Ordinate wurden die extrapolierten Werte von den korrespondierenden Originalmesswerten des gekrümmten Kurventeils subtrahiert. Aus den Differenzwerten resultierte die Gerade a_2, aus welcher sich die HWZ der schnellen Schwundkomponente a_2 ergab (TAPLIN et al., 1956).

6.) Statistik

Der statistische Vergleich der Schwundhalbwertszeiten von $Na^{131}J$-, Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität bei 12 Kaninchen (n = 12) erfolgte nach dem t-Test für gepaarte, normalverteilte Stichproben (WALTER, 1975). Nach demselben Verfahren wurden korrespondierende Werte des Kontroll- und Bestrahlungsversuchs jeweils beim gleichen Tier miteinander verglichen. Dazu wurden die Differenzen zwischen den beiden Beobachtungen des gleichen Stichprobenpaares gebildet und mit x_i (i = 1,...., n) bezeichnet. Als Prüfmaß diente

$$t = \frac{\bar{x}}{s}\sqrt{n}$$

$\bar{x}$ ist hierbei das arithmetische Mittel der Werte x_i, s die zugehörige Standardabweichung. n = Anzahl der Stichprobenpaare.
t folgt einer t-Verteilung mit n - 1 Freiheitsgraden. Die

vorhandenen Unterschiede wurden in Form von Überschreitungswahrscheinlichkeiten (p) angegeben.
Auf dieselbe Weise wurden die Urinmesswerte von 8 Kaninchen (n = 8) im Kontroll- und Bestrahlungsversuch miteinander verglichen. Bei den Organproben erübrigte sich eine statistische Auswertung, da eine Organentnahme bei den Tieren nur nach dem Bestrahlungsversuch möglich war.

ERGEBNISSE

A) Schwund von $Na^{131}J$-, Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität aus dem Blut von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung

1.) Schwund in den ersten 10 min nach Injektion

Die Schwundkurven von $Na^{131}J$-, Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität im Kontroll- und Bestrahlungsversuch bestanden aus drei Anteilen: An einen raschen Initialschwund innerhalb der ersten 10 min nach Injektion schloß sich ein leicht gekrümmter Kurvenanteil an (schnelle Komponente a_2), der schließlich in eine Gerade überging (langsame Komponente a_1).

Zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch ergaben sich innerhalb der ersten 10 min nach Injektion keine signifikanten Unterschiede: Die $Na^{131}J$-Radioaktivität fiel auf ca. 10%, Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbare Radioaktivität auf ca. 20% des Standardwertes ab (vgl. Tab. 5a).

2.) Schnelle Schwundkomponente a_2

Zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede im Schwundverhalten der drei beobachteten Radioaktivitäten nachgewiesen werden. Die HWZ der schnellen Schwundkomponente der $Na^{131}J$-Radioaktivität war im Kontrollversuch mit 8,1 min signifikant ($p = 0,01$) kürzer als die HWZ der Gesamtserum-^{125}J-Aktivität mit 10,5 min und die HWZ der TCA-fällbaren Radioaktivität mit 11,8 min.
Auch im Bestrahlungsversuch schwand $Na^{131}J$ (HWZ = 6,8 min) signifikant ($p = 0,01$) schneller als die Gesamtserum-^{125}J- (HWZ = 11,1 min) und die TCA-fällbare Radioaktivität (HWZ = 10,3 min). Zwischen Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität ergab sich im Kontroll- und Bestrahlungsversuch kein signifikanter Unterschied. (vgl. Tab. 2 und Abb. 5-7,11)

3.) Langsame Schwundkomponente a_1

Die durchschnittliche HWZ der Gesamtserum-^{125}J-Radioaktivität war mit 189 min im Kontrollversuch um den Faktor 1,27 länger als die HWZ der Na^{131}J-Radioaktivität (149 min) und um den Faktor 2,38 länger als die HWZ der TCA-fällbaren ^{125}J-Insulin-Radioaktivität (79 min). Dabei bestanden zwischen den drei genannten Halbwertszeiten jeweils signifikante Unterschiede. Zwischen TCA-fällbarer und Na^{131}J-Radioaktivität ergab sich ein Schwundverhältnis von 0,53. ^{125}J-Insulin schwand also aus der Blutbahn doppelt so schnell wie das hieraus freigesetzte ^{125}Jodid.

Die Gesamtserum-^{125}J-Radioaktivität schwand auch im Bestrahlungsversuch mit einer HWZ von 271 min um den Faktor 1,36 langsamer als die Na^{131}J-Radioaktivität mit 199 min und um den Faktor 2,62 langsamer als die TCA-fällbare ^{125}J-Insulin-Radioaktivität mit 103 min. Hierbei betrug das Schwundverhältnis zwischen TCA-fällbarer und Na^{131}J-Radioaktivität jetzt 0,52.

Nach Bestrahlung schwanden alle drei beobachteten Radioaktivitäten signifikant langsamer aus dem Blut:
Die durchschnittliche HWZ der langsamen Komponente des Schwundes von Na^{131}J stieg von 149 min um den Faktor 1,34 auf 199 min, die HWZ derGesamtradioaktivität-^{125}J von 189 min um den Faktor 1,44 auf 271 min und die HWZ der TCA-fällbaren Radioaktivität von 79 min um den Faktor 1,31 auf 103 min. Beim Vergleich der HWZ von Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität im Bestrahlungsversuch mit der HWZ der Na^{131}J-Radioaktivität im Kontrollversuch ergibt sich ein Schwundverhältnis von 1,82 und 0,69.
(vgl. Tab. 1 und Abb. 5-7,9,10)

B) Urinausscheidung und darin enthaltene Radioaktivitäten im Kontroll- und Bestrahlungsversuch bei 8 Kaninchen

Nach Bestrahlung nahmen die Urinausscheidung sowie die darin enthaltenen Radioaktivitäten signifikant ($p = 0,05$) ab:

Während im Kontrollversuch innerhalb der Urinsammelperiode von 3 1/2 h nach Injektion von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin durchschnittlich 54,2 ml Urin ausgeschieden wurden, betrug dieser Wert nach Bestrahlung nur noch 31,4 ml. Auch die ausgeschiedenen ^{131}Jodid- und ^{125}J-Radioaktivitäten gingen von 62,1% und 77,3% der verabreichten Dosis vor Bestrahlung auf 33,5% und 44,9% nach Bestrahlung zurück.
(vgl. Tab. 6 und Abb. 12)

C) Speicherung von ^{131}J- und ^{125}J-Radioaktivität in Leber, Niere, Milz und Schilddrüse von 10 Kaninchen nach Bestrahlung

Die spezifische Radioaktivität des Nierengewebes lag 3 1/2 h nach Injektion von ^{125}J-Insulin mit 0,093% der verabreichten Dosis um den Faktor 1,57 höher als die der Leber (0,059%). Die Milz speicherte pro Gramm mit 0,065% nur geringfügig (1,09 mal) mehr Radioaktivität als das Lebergewebe.
Bei der Betrachtung der Gesamtorgane dagegen lag die Radioaktivitätsspeicherung der Leber mit 6,83% der verabreichten Dosis deutlich höher als bei Nieren (2,33%), Schilddrüse (1,15%) und Milz (0,08%). Dies entsprach im Falle von Nieren und Milz nur 34% und 1,2% des Leberwerts.

Auch 3 1/2 h nach Injektion von $Na^{131}J$ wies die Niere mit 0,064% der verabreichten Dosis die höchste spezifische Radioaktivität auf und speicherte damit um den Faktor 2,85 mehr Radioaktivität als die Leber mit 0,022%. Die Milz enthielt bezogen auf den Leberwert mit 0,027% der verabreichten Dosis pro Gramm 1,2 mal mehr Radioaktivität.
Ein ganz anderes Bild ergibt sich auch hier wieder bei der Betrachtung der in den Gesamtorganen gespeicherten Radioaktivitäten: Die Nieren enthielten dabei mit 1,6% der verabreichten Dosis nur 62% des Leberwertes (2,56%). Die geringste Radioaktivitätsspeicherung wiesen die mit KJ blockierte Schilddrüse(0,68%) sowie die Milz (0,03%) auf, die damit nur 1,3% der in der Leber gespeicherten Radioaktivität enthielt.

Die Radioaktivitätsanreicherung von ^{125}J war in der Leber 2,65 mal, in den Nieren 1,46 mal und in der Milz 2,4 mal höher als die Speicherung der ^{131}Jodid-Radioaktivität. (vgl. Tab. 7-10 und Abb. 13)
Bei Punktion der Gallenblase (3 1/2 h p. i.) enthielt die Galle pro Milliliter etwa 0,16% der verabreichten Dosis an ^{131}J- und 0,23% an ^{125}J-Radioaktivität bei einem durchschnittlichen Volumen von 1,6 ml Galle.

D) Verhalten der Leukozytenzahl im Blut nach Bestrahlung beim Kaninchen

Sofort nach Ganzkörperröntgenbestrahlung mit einer Dosis von 700 R fiel die Leukozytenzahl im Blut von ursprünglich etwa 9 000/µl innerhalb von 4 Tagen auf ca. 17% des Ausgangswertes ab. Dieser Wert blieb in den darauffolgenden 5 Tagen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes annähernd konstant (abb. 4).

E) Histologische Untersuchung von Leber und Niere nach Ganzkörperröntgenbestrahlung

Die histologische Untersuchung der mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Leber- und Nierenpräparate ließ zumindest lichtmikroskopisch keinerlei morphologische Veränderungen erkennen, die auf eine Strahleneinwirkung hätten zurückgeführt werden können.

TABELLEN und ABBILDUNGEN

Tab. 1a : Übersicht über mittlere Halbwertszeiten, Statistik und das Schwundverhältnis V2/V1 zwischen Bestrahlungs- und Kontrollversuch für die langsame Schwundkomponente der ^{131}J-, ^{125}J-Gesamtserum- und der TCA-fällbaren ^{125}J-Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor (V1) und nach (V2) Bestrahlung.
Die Differenz zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch wurde jeweils mit Hilfe des t-Testes für Paardifferenzen überprüft.

	V1(min)	V2(min)	$\bar{x}$	t	V2/V1
HWZ NaJ-131-Rad. :	149	199	50,0	9,26	1,34
± s	23	24	18,7		
HWZ Ges.Rad.-J-125 :	189	271	82,0	6,44	1,44
± s	42	41	44,1		
HWZ TCA-Präz.-J-125 :	79	103	24,0	4,95	1,31
± s	20	24	16,8		

erforderlicher t-Wert für p = 0,01 : t = 3,106

Tab. 1b : Vergleich und statistische Überprüfung der Differenzen bei weiteren Serum-Halbwertszeit-Paaren für die langsame Schwundkomponente.
Die Differenz zwischen HWZ A und HWZ B wurde jeweils mit Hilfe des t-Testes für Paardifferenzen überprüft; außerdem wurde das Schwundverhältnis B/A gebildet.

HWZ A :		HWZ B :	t	B/A
NaJ-131 V1	und	NaJ-131 V2 :	9,26	1,34
	und	Ges.Serum-J-125 V1 :	3,98	1,27
	und	Ges.Serum-J-125 V2 :	----	1,82
	und	TCA-Präz.-J-125 V1 :	----	0,53
	und	TCA-Präz.-J-125 V2 :	----	0,69
NaJ-131 V2	und	Ges.Serum-J-125 V2 :	5,16	1,36
TCA-Präz.-J-125 V1	und	Ges.Serum-J-125 V1 :	8,82	2,38
TCA-Präz.-J-125 V2	und	Ges.Serum-J-125 V2 :	11,14	2,62

erforderlicher t-Wert für p = 0,01 : t = 3,106

---

s = Standardabweichung; V1 = ohne, V2 = mit Bestrahlung

$\bar{x}$ = Arithmetisches Mittel der Paardifferenzen x_i zwischen den Halbwertszeiten vor (V1) und nach (V2) Bestrahlung bei jedem einzelnen Kaninchen.

Tab. 2a : Übersicht über mittlere Halbwertszeiten und Statistik für die schnelle Schwundkomponente der $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und der TCA-fällbaren Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor (V1) und nach (V2) Bestrahlung.
Die Differenz zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch wurde jeweils mit Hilfe des t-Tests für Paardifferenzen überprüft.

	V1(min)	V2(min)	$\bar{x}$	t
HWZ NaJ-131-Rad.	8,10	6,80	1,30	1,89
± s	2,00	1,62	2,38	
HWZ Ges.Rad.-J-125	10,50	11,10	0,60	0,60
± s	1,99	2,54	3,46	
HWZ TCA-Präz.-J-125	11,80	10,30	1,50	1,98
± s	1,39	2,73	2,62	

erforderlicher t-Wert für p = 0,01 : t = 3,106

Tab. 2b : Statistische Überprüfung der Differenzen bei weiteren Serum-Halbwertszeit-Paaren für die schnelle Schwundkomponente.
Die Differenzen zwischen HWZ A und HWZ B wurden jeweils mit Hilfe des t-Tests für Paardifferenzen überprüft.

HWZ A :		HWZ B :	t
NaJ-131 V1	und	NaJ-131 V2	1,89
	und	Ges.Serum-J-125 V1	4,94
NaJ-131 V2	und	Ges.Serum-J-125 V2	5,36
Ges.Serum-J-125 V1	und	TCA-Präz.-J-125 V1	1,44
Ges.Serum-J-125 V2	und	TCA-Präz.-J-125 V2	0,68

erforderlicher t-Wert für p = 0,01 : t = 3,106

---

s = Standardabweichung; V1 = ohne, V2 = mit Bestrahlung

$\bar{x}$ = Arithmetisches Mittel der Paardifferenzen x_i zwischen den Halbwertszeiten vor (V1) und nach (V2) Bestrahlung bei jedem einzelnen Kaninchen.

Tab. 3: Halbwertszeiten des Schwundes der NaJ-131-, Gesamtserum-J-125- und der TCA-fällbaren Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Langsame Schwundkomponente a 1

Tier Nr.	NaJ-131 (min)	Ges.Rad.-J-125 (min)	TCA-J-125 (min)
I V1	118	148	96
I V2	184	222	127
II V1	174	225	65
II V2	212	302	80
III V1	148	235	82
III V2	187	271	103
IV V1	128	189	49
IV V2	157	264	78
V V1	110	127	54
V V2	183	242	70
VI V1	132	206	57
VI V2	172	315	77
VII V1	180	226	113
VII V2	232	209	134
VIII V1	138	145	90
VIII V2	217	213	117
IX V1	168	175	103
IX V2	183	290	85
X V1	160	230	81
X V2	219	324	124
XI V1	172	226	86
XI V2	221	304	127
XII V1	163	132	68
XII V2	223	292	115

V1 : Kontrollversuch

V2 : Bestrahlungsversuch

Tab. 4 :Halbwertszeiten des Schwundes der NaJ-131-, Gesamtserum-J-125- und der TCA-fällbaren Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen.

Schnelle Schwundkomponente a2

Tier Nr.	NaJ-131 (min)	Ges.Rad.-J-125 (min)	TCA-J-125 (min)
I V1	4,0	7,9	13,5
I V2	8,2	9,5	7,8
II V1	10,7	11,4	9,8
II V2	9,3	13,7	8,8
III V1	6,1	10,7	13,5
III V2	8,0	11,5	15,2
IV V1	5,9	10,0	13,0
IV V2	4,0	8,8	11,4
V V1	7,0	7,5	12,4
V V2	6,1	10,2	11,8
VI V1	8,4	8,5	13,0
VI V2	7,5	7,5	7,8
VII V1	10,0	13,8	10,8
VII V2	6,1	7,9	14,5
VIII V1	8,6	9,5	13,2
VIII V2	7,3	12,4	12,4
IX V1	9,0	13,5	10,4
IX V2	7,2	14,6	10,3
X V1	8,5	10,6	10,7
X V2	6,0	9,5	8,1
XI V1	8,5	11,4	10,8
XI V2	4,0	14,5	7,5
XII V1	10,2	11,4	10,7
XII V2	8,0	13,1	8,0

V1 : Kontrollversuch vor Bestrahlung

V2 : Hauptversuch nach Bestrahlung

Tab. 5a+b : Mittelwerte aus den einzelnen Probenwerten 1-5 von NaJ-131-, Gesamtserum-J-125- und TCA-fällbarer Radioaktivität bei 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

a. Radioaktivität der Proben in % der verabreichten Dosis / 100 ml Serum

Proben Nr.(min p.i.)		Pr.1(10 min)	Pr.2(30 min)	Pr.3(60 min)	Pr.4(90 min)	Pr.5(120 min)
NaJ-131-Rad.	V1 ± s	10,00 ± 0,76	8,15 ± 0,78	6,85 ± 0,71	5,95 ± 0,73	5,16 ± 0,74
	V2 ± s	9,90 ± 1,91	8,20 ± 1,77	7,17 ± 1,58	6,47 ± 1,46	5,82 ± 1,31
Ges.Rad.-J-125	V1 ± s	24,91 ± 3,50	21,39 ± 3,00	18,37 ± 2,73	16,36 ± 2,48	14,58 ± 2,40
	V2 ± s	25,07 ± 3,61	21,93 ± 3,34	19,45 ± 3,07	18,00 ± 2,65	16,62 ± 2,50
TCA-Rad.-J-125	V1 ± s	22,73 ± 3,30	16,41 ± 2,52	11,98 ± 2,27	9,10 ± 2,10	6,98 ± 2,06
	V2 ± s	21,93 ± 3,29	17,31 ± 2,68	13,45 ± 2,26	10,92 ± 2,10	8,87 ± 1,96

b. Radioaktivität der Proben 2-5 in % von Probe 1 = 10 min p.i.

Proben Nr.(min p.i.)		Pr.1(10 min)	Pr.2(30 min)	Pr.3(60 min)	Pr.4(90 min)	Pr.5(120 min)
NaJ-131-Rad.	V1 ± s	100	81,6 ± 3,5	68,6 ± 4,1	59,4 ± 4,8	51,6 ± 5,2
	V2 ± s	100	82,6 ± 4,9	72,3 ± 5,6	65,1 ± 5,6	59,4 ± 5,8
Ges.Rad.-J-125	V1 ± s	100	86,0 ± 4,0	74,0 ± 5,2	65,9 ± 6,0	58,8 ± 6,8
	V2 ± s	100	87,4 ± 2,8	77,5 ± 3,0	71,7 ± 3,3	66,2 ± 3,7
TCA-Rad.-J-125	V1 ± s	100	74,3 ± 5,0	52,9 ± 7,3	40,3 ± 8,4	30,9 ± 8,4
	V2 ± s	100	78,9 ± 3,1	61,3 ± 5,0	49,7 ± 6,3	40,5 ± 7,1

p.i.: post injectionem; V1: Kontrollversuch; V2: Bestrahlungsversuch; s: Standardabweichung

Die unterstrichenen Werte in Tab.a wurden in Tab.b jeweils als Ausgangswert zu 100% gesetzt.

Tab. 6 : Vergleich der Einzel- und Mittelwerte der Urinvolumina und Urin-Radioaktivitäten im Kontroll- und Bestrahlungsversuch nach Injektion von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin bei 8 Kaninchen. Die Urin-Sammelperiode betrug jeweils ca. 3 1/2 h ab Injektionszeitpunkt. Die Differenz zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch wurde jeweils mit Hilfe des t-Tests für Paardifferenzen überprüft.
Radioaktivitätsangaben in % der verabreichten Dosis.

Tier Nr.	Urinvolumen (ml)			Radioaktivität-J-131			Radioaktivität-J-125		
	V1	V2	x_i	V1	V2	x_i	V1	V2	x_i
I	68,1	31,0	37,1	83,4	35,6	47,8	63,2	55,2	8,0
II	45,7	26,4	19,3	60,1	26,5	33,6	85,4	37,9	47,5
III	50,8	27,7	23,1	64,1	31,4	32,7	72,2	49,5	22,7
IV	79,6	48,0	31,6	44,3	45,9	- 1,6	67,1	51,5	15,6
VI	31,3	41,8	-10,5	77,8	40,5	37,3	91,4	35,0	56,4
VIII	73,8	21,0	52,8	32,0	25,1	6,9	53,0	58,9	- 5,9
IX	52,2	35,1	17,1	86,7	39,7	47,0	87,2	43,0	46,9
X	32,3	20,2	12,1	48,4	23,3	25,1	98,6	30,9	67,7
∅	54,2	31,4	22,8	62,1	33,5	28,6	77,3	44,9	32,4
± s	18,2	9,8	18,7	19,9	8,2	17,8	15,8	10,2	25,9
		t = 3,449			t = 4,545			t = 3,538	

erforderlicher t-Wert für p = 0,05 : t = 2,365

∅ : Arithmetischer Mittelwert
s : Standardabweichung
x_i : Paardifferenz zwischen den Werten vor (V1) und nach (V2) Bestrahlung

V1 : Kontrollversuch
V2 : Bestrahlungsversuch

Tab. 7 a+b : Übersicht über die mittleren Organ-Radioaktivitäten von J-131 und J-125 in Schilddrüse, Leber, Niere und Milz bei 10 Kaninchen nach Bestrahlung. Organentnahme ca. 215 min nach Injektion von NaJ-131 und Insulin-J-125. (s: Standardabweichung)

a. Spezifische Radioaktivität in % der verabreichten Dosis pro Gramm Organ

Organ	Organgewicht ± s	Radioakt.-J-131 ± s	Gesamtradioakt.-J-125 ± s
Leber	-----	0,0224 ± 0,0044	0,0593 ± 0,0083
Niere	-----	0,0638 ± 0,0179	0,0932 ± 0,0115
Milz	-----	0,0269 ± 0,0090	0,0646 ± 0,0150

b. Radioaktivität der Gesamtorgane in % der verabreichten Dosis

Organ	Organgewicht ± s	Radioakt.-J-131 ± s	Gesamtradioakt.-J-125 ± s
Schilddrüse	-----	0,68 ± 0,21	1,15 ± 0,31
Leber	115,0 ± 7,4	2,56 ± 0,39	6,83 ± 1,23
Niere	25,1 ± 2,9	1,60 ± 0,33	2,33 ± 0,592
Milz	1,3 ± 0,16	0,033 ± 0,0085	0,0812 ± 0,012

Tab. 8 a+b : Vergleich der mittleren Organ-Radioaktivitäten von J-131 und J-125 in Leber, Niere und Milz.

a. Radioaktivitäten von Niere und Milz in Abhängigkeit von den Leber-Radioaktivitäten (= 100%)

Organ		Leber	Niere	Milz
Radioakt.-J-131	pro Gramm Organ	100	285	120
	pro Gesamtorgan	100	62	1,3
Radioakt.-J-125	pro Gramm Organ	100	157	109
	pro Gesamtorgan	100	34	1,2

b. Radioaktivitäten von Leber und Milz in Abhängigkeit von den Nieren-Radioaktivitäten (= 100%)

Organ		Niere	Leber	Milz
Radioakt.-J-131	pro Gramm Organ	100	35	42
	pro Gesamtorgan	100	160	2,1
Radioakt.-J-125	pro Gramm Organ	100	64	69
	pro Gesamtorgan	100	291	3,4

Tab. 8c : Verhältnis der Radioaktivitäten von J-125 zu J-131 in Leber, Niere und Milz.
Radioaktivität-J-125 in % der Radioaktivität-J-131 (= 100%)

Organ	Leber	Niere	Milz
$\frac{\text{Radioakt.-J-125}}{\text{Radioakt.-J-131}}$	265	146	240

Die Werte pro Gramm Organ und pro Gesamtorgan sind identisch.

Tab. 9 : Einzel- und Mittelwerte der Organgewichte und Organ-Radioaktivitäten von J-131 in % der verabreichten Dosis pro Gramm Organ in Leber, Niere und Milz, sowie pro Gesamtorgan bei Leber, Niere, Milz und Schilddrüse von 10 Kaninchen nach Bestrahlung.

LEBER:				NIERE:		
Tier Nr.	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ
I	124,8	0,0205	2,54	27,2	0,0535	1,44
II	115,1	0,0232	2,65	24,2	0,0634	1,59
III	113,1	0,0216	2,47	24,3	0,0642	1,61
IV	121,1	0,0163	1,96	30,5	0,0387	1,17
VI	125,1	0,0164	2,07	27,6	0,0436	1,19
VIII	109,4	0,0250	2,76	22,6	0,0741	1,75
IX	120,5	0,0190	2,27	27,6	0,0466	1,27
X	105,2	0,0251	2,67	22,8	0,0810	1,93
XI	106,5	0,0284	3,05	21,7	0,0889	2,02
XII	109,8	0,0285	3,16	22,9	0,0840	2,00
Ø	115,0	0,0224	2,56	25,1	0,0638	1,60
± s	7,4	0,0044	0,39	2,9	0,0179	0,326

MILZ:				SCHILDDRÜSE:
Tier Nr.	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ	RA/Ges.Organ
I	1,37	0,0217	0,0297	0,58
II	1,23	0,0273	0,0336	0,70
III	1,23	0,0265	0,0326	0,66
IV	1,48	0,0121	0,0179	0,37
VI	1,16	0,0178	0,0279	0,42
VIII	1,14	0,0321	0,0365	0,89
IX	1,39	0,0194	0,0269	0,56
X	1,14	0,0344	0,0393	0,80
XI	1,15	0,0360	0,0413	0,75
XII	1,57	0,0417	0,0483	1,07
Ø	1,28	0,0269	0,0330	0,68
± s	0,16	0,0090	0,0085	0,21

Organentnahme ca 215 min nach Injektion von NaJ-131

RA: Radioaktivität
Ø : arithm. Mittelwert
s : Standardabweichung

Tab. 10: Einzel- und Mittelwerte der Organgewichte und Organ- Radioaktivitäten von J-125 in % der verabreichten Dosis pro Gramm Organ in Leber, Niere und Milz, sowie pro Gesamtorgan bei Leber, Niere, Milz und Schilddrüse von 10 Kaninchen nach Bestrahlung.

LEBER:				NIERE:		
Tier Nr.	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ
I	124,8	0,0638	8,02	27,2	0,1080	2,97
II	115,1	0,0713	8,26	24,2	0,0914	2,13
III	113,1	0,0473	5,29	24,3	0,0950	2,22
IV	121,1	0,0700	8,54	30,5	0,0994	3,06
VI	125,1	0,0528	6,54	27,6	0,1084	3,02
VIII	109,4	0,0577	6,25	22,6	0,0780	1,68
IX	120,5	0,0634	7,70	27,6	0,1035	2,89
X	105,2	0,0523	5,44	22,8	0,0829	1,81
XI	106,5	0,0633	6,68	21,7	0,0784	1,62
XII	109,8	0,0511	5,55	22,9	0,0870	1,91
Ø	115,0	0,0593	6,83	25,1	0,0932	2,33
± s	7,4	0,0083	1,23	2,9	0,0115	0,592

MILZ:				SCHILDDRÜSE:
Tier Nr.	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ	RA/Ges.Organ
I	1,37	0,0543	0,0744	1,36
II	1,23	0,0649	0,0798	0,99
III	1,23	0,0643	0,0791	1,38
IV	1,48	0,0434	0,0642	1,45
VI	1,57	0,0474	0,0744	1,43
VIII	1,14	0,0749	0,0854	0,94
IX	1,39	0,0536	0,0745	1,56
X	1,14	0,0756	0,0862	0,79
XI	1,15	0,0818	0,0941	0,75
XII	1,16	0,0858	0,0995	0,85
Ø	1,28	0,0646	0,0812	1,15
± s	0,16	0,0150	0,0120	0,31

Organentnahme ca 215 min nach Injektion von Insulin-J-125

RA: Radioaktivität

Ø : arithm. Mittelwert

s : Standardabweichung

Zu Abb. 1 (S. 32) :

Auftrennung des Jodierungsansatzes durch Gelfiltration auf Sephadex G 50.

Die ersten 35 Fraktionen (1 Fraktion ≙ 10 Tropfen) enthielten praktisch keine Radioaktivität. Danach erschien die Radioaktivität des ins Insulin eigebauten ^{125}J ("Insulin-Peak", Fraktionen 39 - 47). Der deutlich davon abgesetzte zweite Gipfel ("Salt-Peak", Fraktionen 72 - 88) stellt die Radioaktivität des freien ^{125}Jodids dar.
Für die Tierversuche wurden die Fraktionen 41 - 45 des Insulin-Peaks verwendet.

Zu Abb. 5 - 7 (S. 35 - 37) :

Schwund der Radioaktivität von $Na^{131}J$ (Abb. 5), der ^{125}J-Gesamtradioaktivität (Abb. 6) sowie der mit Trichloressigsäure (TCA) fällbaren ^{125}J-Radioaktivität (Abb. 7) aus dem Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Die Radioaktivität der 10 min nach der Injektion von $Na^{131}J$ (Abb. 5) und ^{125}J-Insulin (Abb. 6 und 7) gewonnenen Proben wurde jeweils als Ausgangswert gleich 100 % gesetzt. Die übrigen Probenwerte wurden in Abhängigkeit davon halblogarithmisch aufgetragen. Aus dem geraden Anteil der Schwundkurve läßt sich die Halbwertszeit (HWZ) der langsamen Schwundkomponente a_1 graphisch bestimmen. Nach Extrapolation der Geraden a_1 zur Ordinate wurden die extrapolierten Werte von den korrespondierenden Werten des gekrümmten Kurventeils subtrahiert. Aus den Differenzwerten resultierte die Gerade a_2, aus welcher sich die HWZ der schnellen Schwundkomponente a_2 ergab. Die vertikalen Striche in der Schwundkurve stellen die Standardabweichungen der jeweils aus den Einzelwerten von 12 Kaninchen errechneten Mittelwerte dar (vgl. Tab. 1 - 5).

Zu Abb. 8 (S. 38) :

Darstellung der Unterschiede im Schwundverhalten der Radioaktivität von $Na^{131}J$, der ^{125}J-Gesamtradioaktivität und der mit Trichloressigsäure (TCA) fällbaren ^{125}J-Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor Bestrahlung und Gegenüberstellung des Bestrahlungsversuchs.

Die Radioaktivität der verabreichten Dosis von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin wurde jeweils als Ausgangswert gleich 100 % gesetzt. Da sich diese Werte auf je 100 ml Standardlösung beziehen, wurden die Originalmesswerte der fünf Serumproben zu je 1 ml auf 100 ml Serum umgerechnet und in Abhängigkeit vom Ausgangswert halblogarithmisch aufgetragen.

Vor und nach Bestrahlung schwanden ca. 80 % des injizierten ^{125}J-Insulins und ca. 90 % des $Na^{131}J$ schon innerhalb der ersten 10 min aus der Blutbahn (vgl. Tab. 5).

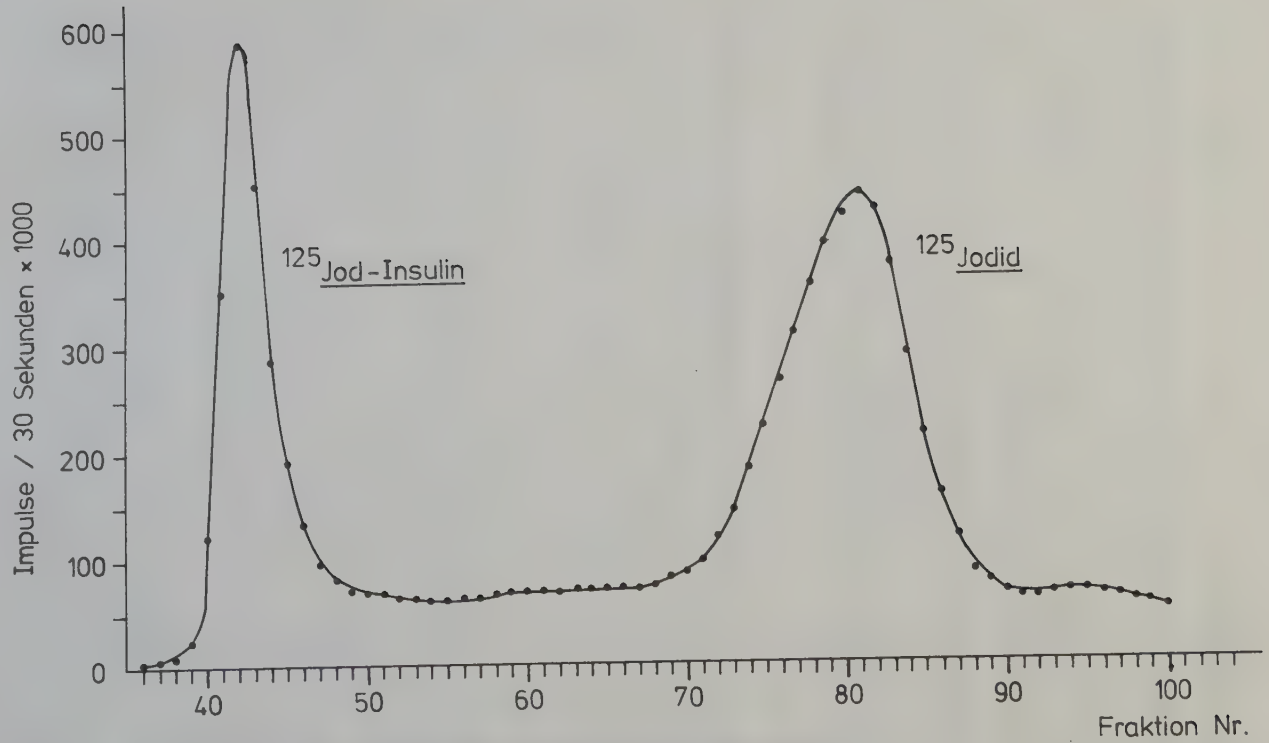
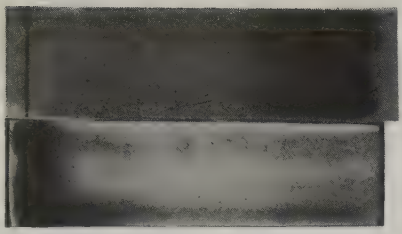


Abb. 1 Auftrennung des Jodierungsansatzes durch Gelfiltration auf Sephadex G 50

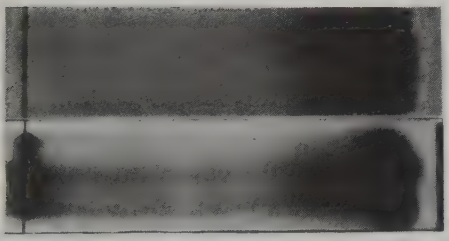


a

Abb. 2:

b

\- ⟶ +



a

Abb. 3:

b

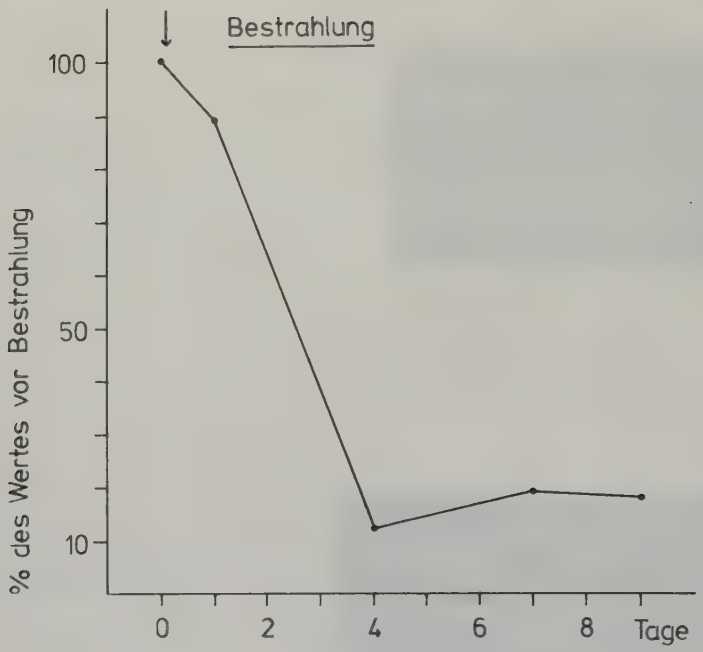
Abb. 2 und 3 (entnommen aus Diss. HINDERER, 1979) :

Nachweis und Charakterisierung des für die Tierversuche verwendeten ^{125}J-Rinderinsulins durch Papierelektrophorese und Autoradiographie.

In Abb. 2 wurden 0,37 µg ^{125}J-Rinderinsulin und 250 µg Humanalbumin und in Abb. 3 zusätzlich 54 µg nichtradioaktives autologes Insulin (Alt-Insulin vom Rind, Farbwerke Hoechst) aufgetragen. Die etwas kurze Wanderstrecke in Abb. 2 erklärt sich aus einem technischen Mangel (Spannungsabfall).

Das markierte Insulin bleibt in Abwesenheit von autologem Trägerinsulin an der Auftragstelle liegen (Abb. 2b), während Humanalbumin zur Anode hin wandert (Abb. 2a). Durch Zugabe von nichtradioaktivem Trägerinsulin im Überschuß (Abb. 3) wird der größte Teil des markierten Insulins mobilisiert und wandert bis in Höhe der Albuminbande.

a = mit Amidoschwarz 10 B gefärbter Papierstreifen
b = Autoradiogramm



Tage nach Bestrahlung	0	1	4	7	9
Leukozytenzahl pro µl	9000	8000	1100	1800	1700
% des Ausgangswertes	100	89	12	20	19

Abb. 4 :

Abfall der Leukozytenzahl im Blut nach Ganzkörper-Röntgenbestrahlung mit einer Dosis von 700 R beim Kaninchen.

Die Leukozyten wurden jeweils in einer Neubauer-Zählkammer gezählt und der Wert unmittelbar vor Bestrahlung gleich 100 % gesetzt.
Die Leukozytenzahl fiel sofort nach Bestrahlung stark ab und stellte sich nach kurzer Zeit auf ca. 17 % des Ausgangswertes ein. Dieser Wert blieb über mehrere Tage annähernd konstant.

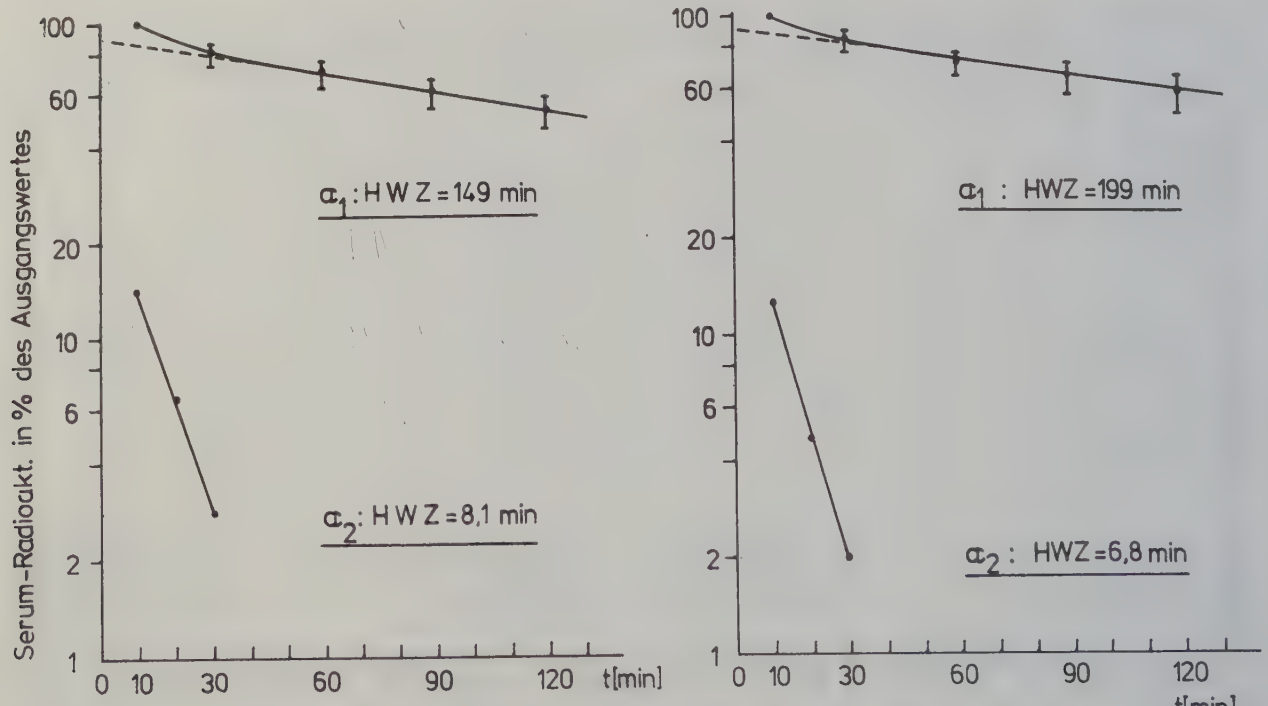


Abb. 5 Schwund der Radioaktivität von NaJ-131 aus dem Serum

a. vor Bestrahlung

b. nach Bestrahlung

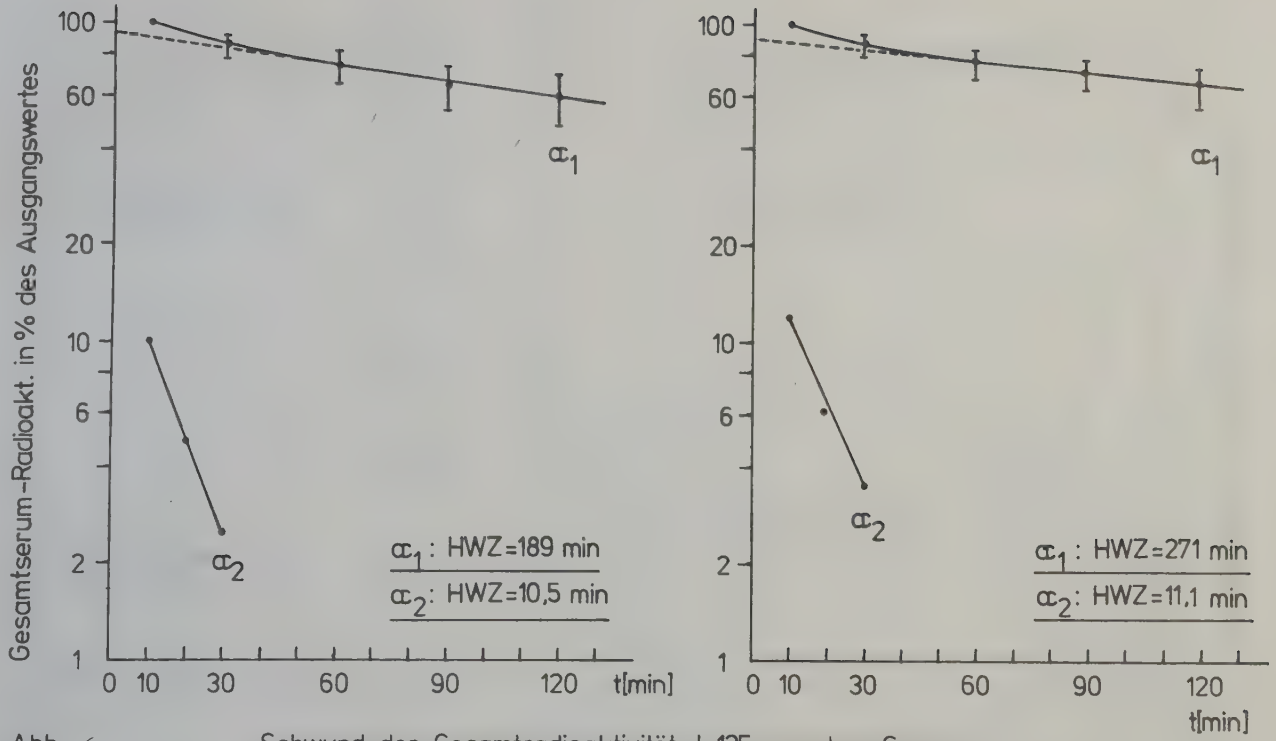


Abb. 6 Schwund der Gesamtradioaktivität-J-125 aus dem Serum

a. vor Bestrahlung

b. nach Bestrahlung

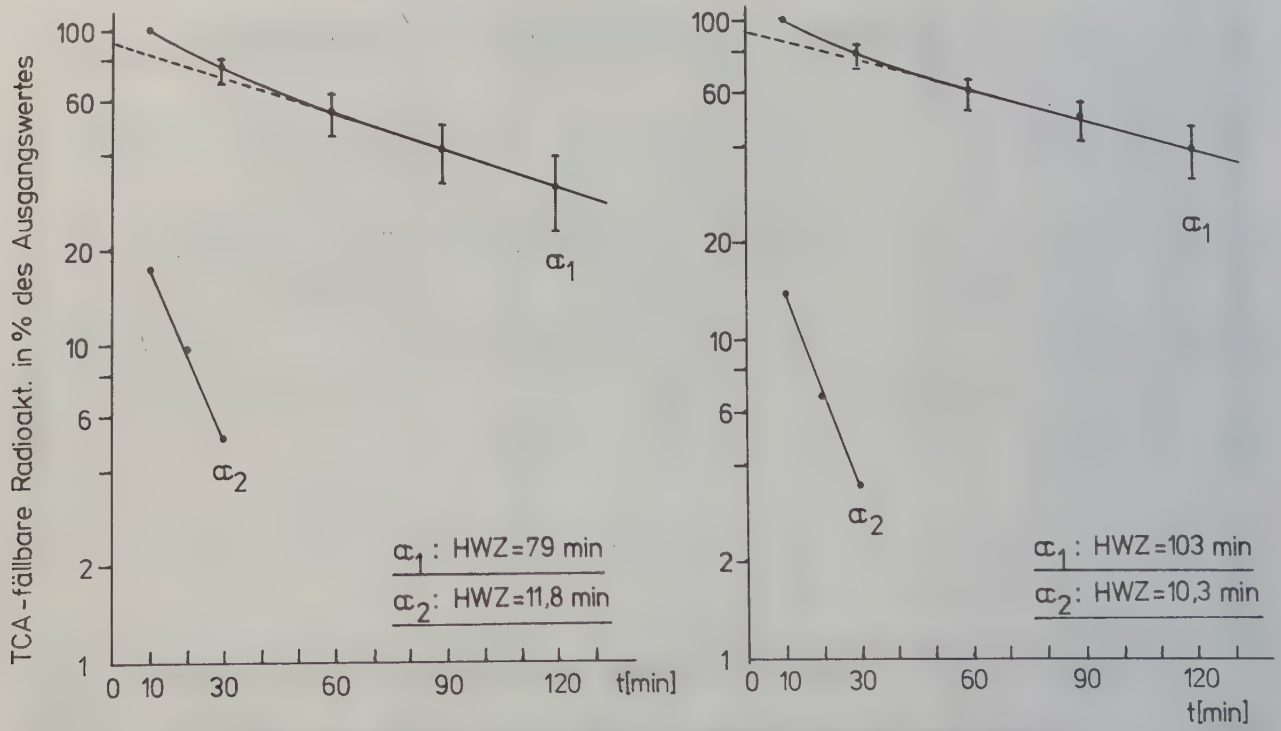


Abb. 7 Schwund der TCA-fällbaren Radioaktivität-J-125 aus dem Serum

a. vor Bestrahlung

b. nach Bestrahlung

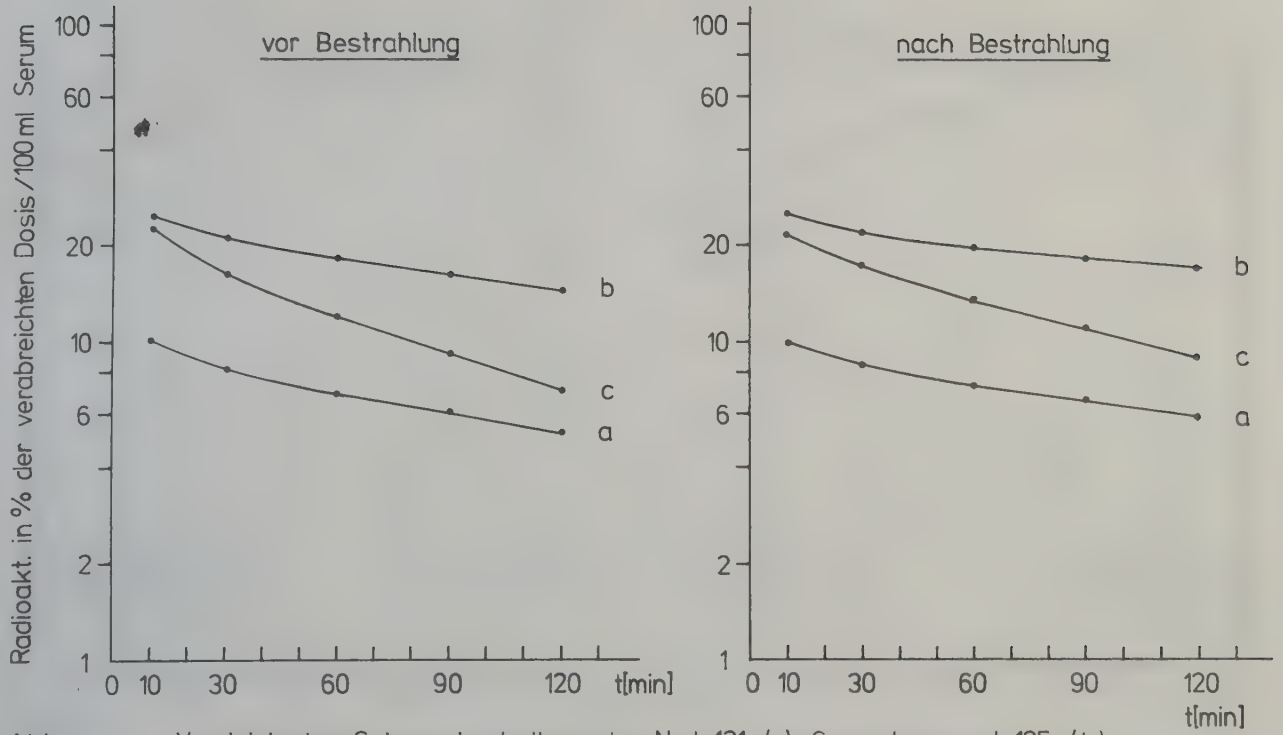


Abb. 8 Vergleich des Schwundverhaltens der NaJ-131-(a), Gesamtserum-J-125-(b) und der TCA-fällbaren (c) Radioaktivität im Serum

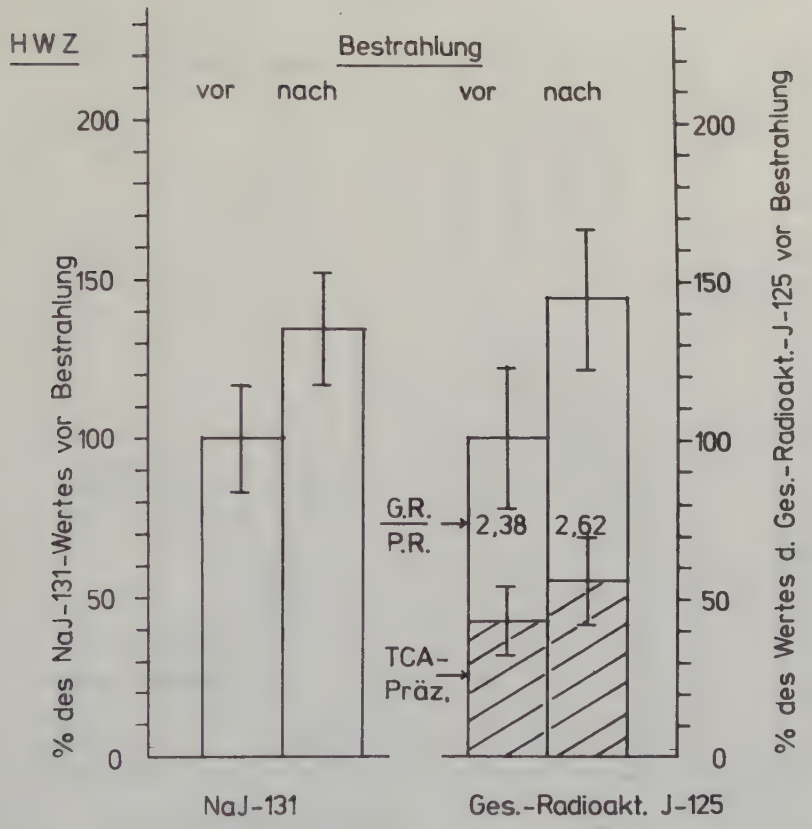


Abb. 9 :

Vergleich der mittleren Halbwertszeiten (HWZ) der langsamen Schwundkomponente von $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer ^{125}J- Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Die HWZ des Schwundes der $Na^{131}J$- (linker Teil der Abb.) und der ^{125}J-Gesamtserum-Radioaktivität (rechter Teil der Abb.) wurden jeweils gleich 100% gesetzt. Die schraffierten Felder stellen jeweils die HWZ des mit TCA präzipitierbaren Anteils (TCA-Präz.) der ^{125}J-Gesamtradioaktivität dar, wobei die Zahlen innerhalb der Säulen das Schwundverhältnis der beiden Radioaktivitäten zueinander angeben (G.R./P.R.). Weitere Zahlenwerte, welche die Relationen der übrigen Säulen zueinander verdeutlichen, siehe Tab. 1 (V2/V1 bzw. B/A). Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die zugehörigen Standardabweichungen s an.

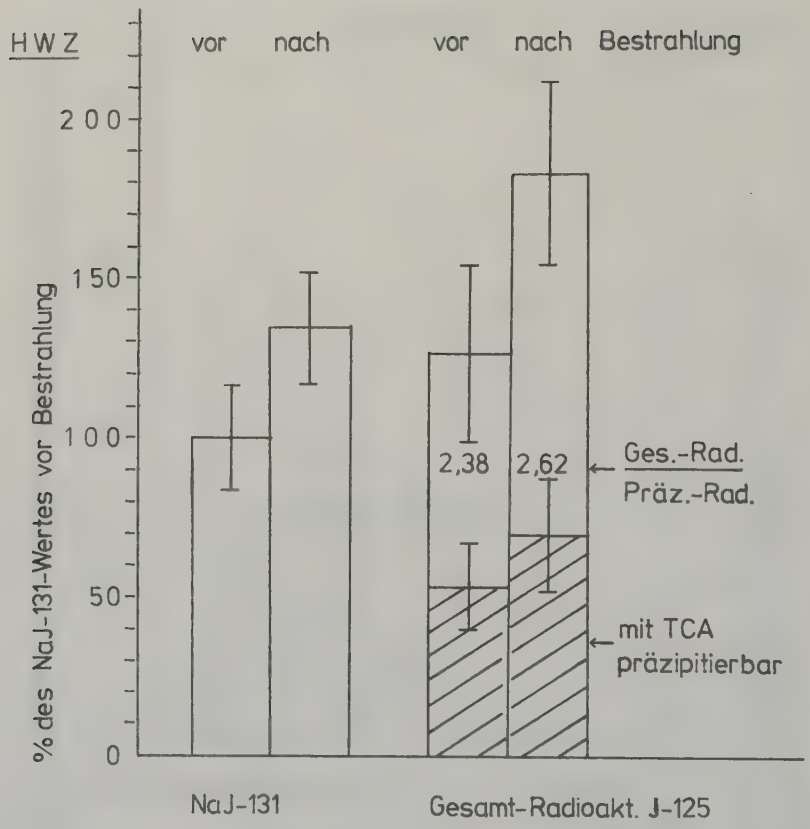


Abb. 10 :

Vergleich der mittleren Halbwertszeiten (HWZ) der langsamen Schwundkomponente von $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer ^{125}J-Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Die HWZ des Schwundes der $Na^{131}J$- Radioaktivität wurde gleich 100% gesetzt, und die übrigen Halbwertszeiten in Abhängigkeit davon aufgetragen. Die schraffierten Felder stellen jeweils die HWZ des mit TCA präzipitierbaren Anteils der ^{125}J-Gesamtradioaktivität dar, wobei die Zahlen innerhalb der Säulen das Schwundverhältnis der beiden Radioaktivitäten zueinander angeben (Ges. Rad./Präz.Rad.). Weitere Zahlenwerte, welche die Relationen der übrigen Säulen zueinander verdeutlichen, siehe Tab. 1 (V2/V1 bzw. B/A). Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die Standardabweichungen s an.

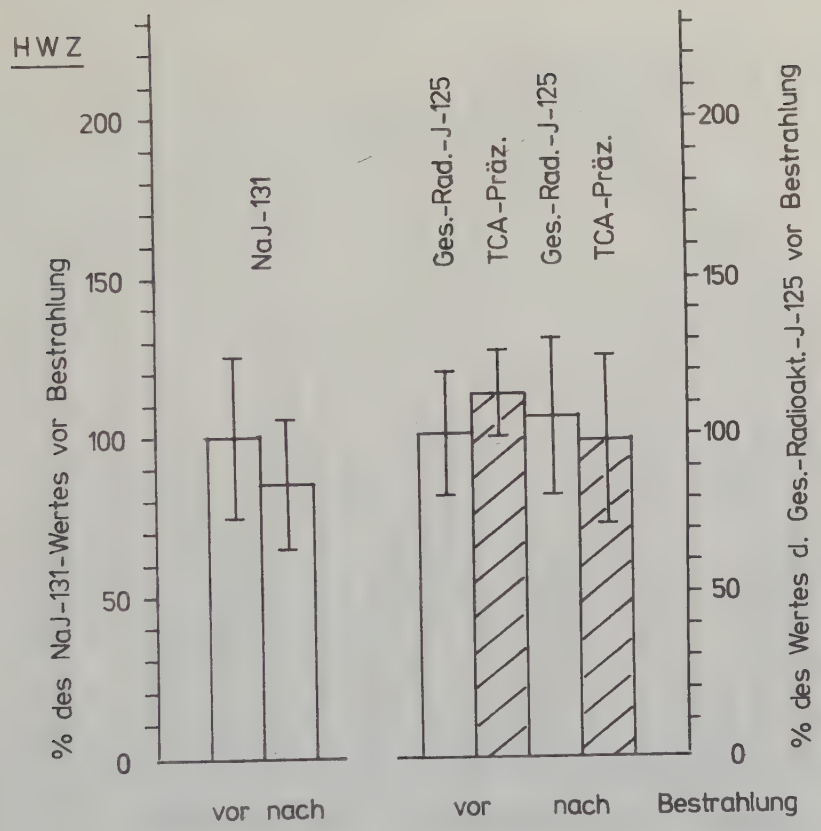


Abb. 11 :

Vergleich der mittleren Halbwertszeiten (HWZ) der schnellen Schwundkomponente von $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer ^{125}J-Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Dazu wurde die HWZ des Schwundes der $Na^{131}J$- (linker Teil der Abb.) und der ^{125}J-Gesamtserum-Radioaktivität (rechter Teil der Abb.) jeweils gleich 100% gesetzt. Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die zugehörigen Standardabweichungen s an.
TCA-Präz. : Mit TCA fällbarer Anteil der ^{125}J-Gesamtradioaktivität.
Vgl. Tab. 2

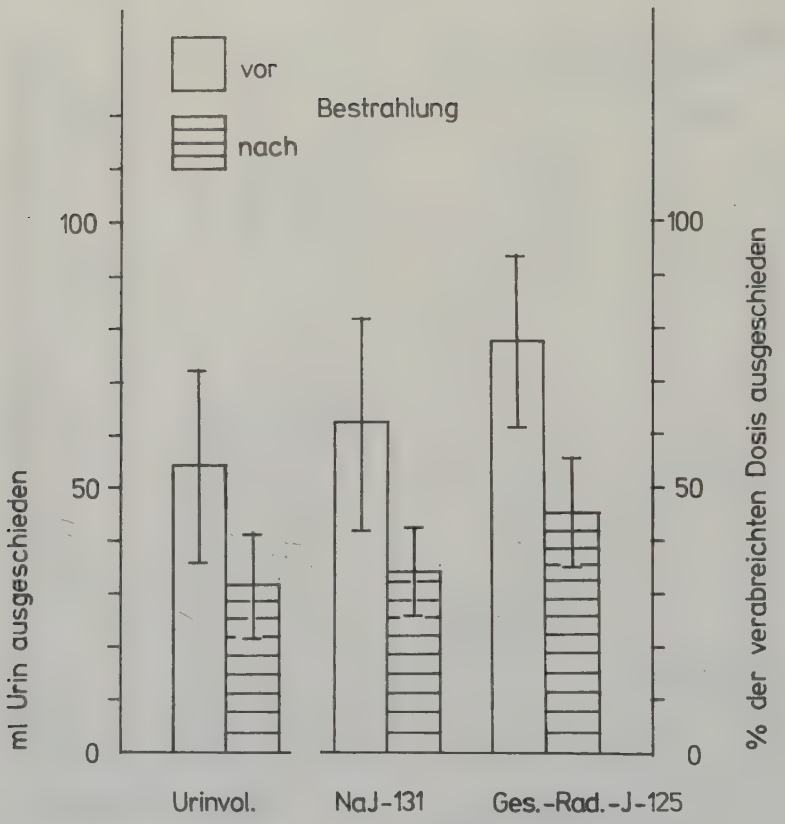


Abb. 12 :

Vergleich der Mittelwerte der Urinvolumina und Urinradioaktivitäten im Kontroll- und Bestrahlungsversuch nach Injektion von $Na^{131}J$- und ^{125}J-Insulin bei 8 Kaninchen.

Aufgetragen wurden jeweils die während einer Sammelperiode von 3 1/2 h ausgeschiedenen Urinvolumina in ml (linker Teil der Abb.) und die darin enthaltenen Radioaktivitätsmengen, ausgedrückt in % der verabreichten Dosis (rechter Teil der Abb.). Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die zugehörigen Standardabweichungen s an.
Vgl. Tab. 6.

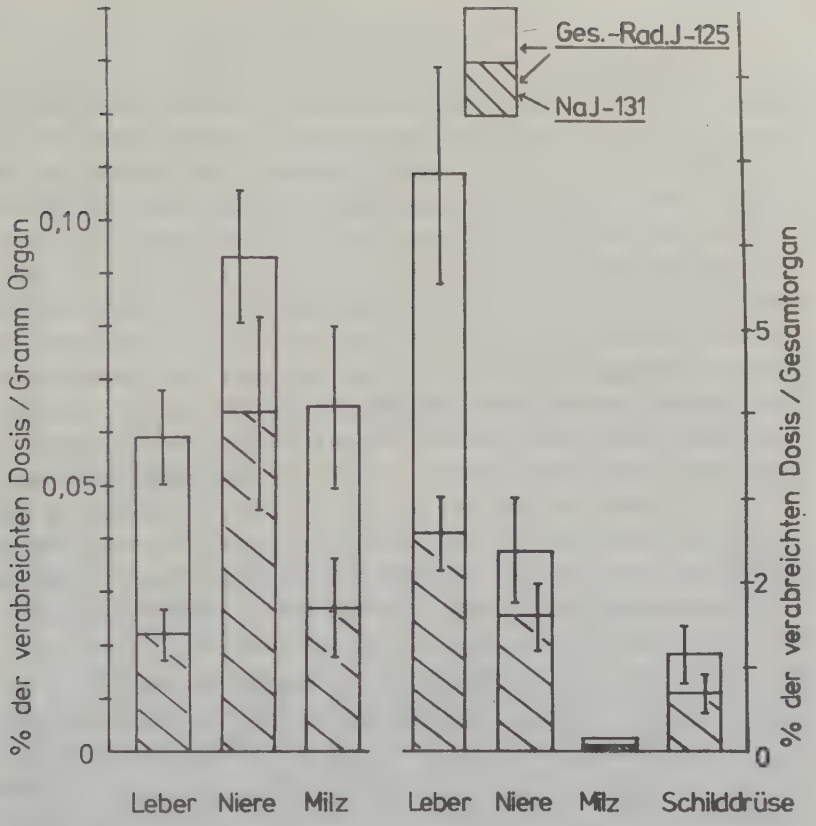


Abb. 13 :

Vergleich der mittleren Radioaktivitäten in Leber, Niere, Milz und Schilddrüse 3 1/2 h nach Injektion von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin bei 10 Kaninchen nach Bestrahlung.

Aufgetragen wurden die Radioaktivitäten pro Gramm und pro Gesamt-Organ, jeweils in % der verabreichten Dosis. Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die Standardabweichungen s an. Die Unterschiede im Verteilungsmuster pro Gramm Organ und pro Gesamtorgan rühren von den Gewichtsunterschieden zwischen Leber, Niere und Milz her. Außerdem wird durch den Vergleich zwischen Gesamtsäule und schraffiertem Anteil der unterschiedliche Gehalt der Organe an den vom $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin stammenden Radioaktivitäten sichtbar. Vgl. Tab. 7 und 8.

DISKUSSION

Jodid wird nach intravenöser Injektion teils von der Schilddrüse zur Hormonsynthese verwendet, teils durch die Niere ausgeschieden (RIGGS, 1952). Eine geringere Rolle spielt die Aufnahme in Speichel- und Magendrüsen sowie die Ausscheidung über Schweiß, Faeces und die Abgabe an die Exspirationsluft durch die Lunge (RIGGS, 1952).
Durch Gabe von nichtradioaktivem KJ (D'ADDABBO u. KALLEE, 1960; D'ADDABBO et al., 1960; D'ADDABBO et al., 1964) wurden in der vorliegenden Arbeit die Speicherorte, insbesondere die Schilddrüse, so mit Jodid gesättigt, daß eine ^{131}J-Aufnahme praktisch nicht mehr erfolgen konnte (OEFF, 1954a). Eine Speicherung von nur ca. 0,7% der verabreichten Na^{131}J-Dosis in der gesamten Schilddrüse bestätigte die Wirksamkeit dieser Blockade. Daher war die langsame Komponente des Schwundes von Na^{131}J im Blut nur noch von der Funktion der Niere abhängig, wo Jodid glomerulär filtriert und anschließend zu etwa 75% tubulär rückresorbiert wird (RIGGS, 1952).

Spaltprodukte, unter anderem freies Jodid, die beim Abbau radiojodierter Proteine entstehen, werden von der Schilddrüse zur Synthese von Jodhormonen verwendet und nicht in andere Proteine eingebaut. Wenn die Jodidaufnahme in die Schilddrüse jedoch, wie im vorliegenden Fall, durch genügend hohe Dosen von nichtradioaktivem Jodid blockiert ist, kommt es zu einer raschen Ausscheidung des radioaktiven Jodids über die Niere (vgl. OEFF, 1954a; KALLEE, 1969).
Die Schilddrüse speichert so gut wie kein Jod-Insulin, und auch sonst nehmen die Fermente, die normalerweise den Stoffwechsel von Jod und Jod-Tyrosinen besorgen, am Abbau jodierter Proteine nicht unmittelbar teil (D'ADDABBO et al., 1960; KALLEE, 1969).
Nach Injektion von ^{125}J-Insulin speicherte die blockierte Schilddrüse auch in der vorliegenden Arbeit nur ca. 1,15% der verabreichten Dosis. Die Schilddrüse stellte also keinen wesentlichen Störfaktor bei der Untersuchung des Schwundes und der Verteilung von ^{125}J-Insulin und Na^{131}J dar.

Bei früheren Untersuchungen über die Verteilung von i.v. injiziertem radiojodiertem Insulin [illegible] zum Teil widersprüchliche Resultate:
Die meisten Autoren konnten in Leber und Niere die höchste Radioaktivitätsspeicherung nachweisen (WILLIAMS et al., 1953; KALLEE u. SEYBOLD, 1954; ELGEE et al., 1954; HAUGAARD et al., 1954; WILLIAMS, 1956; YOSHIOKA, 1959), während in der Milz deutlich weniger Radioaktivität gefunden wurde (KALLEE u. SEYBOLD, 1954; [illegible] bei ca. 30% des Plasma-Insulins aus dem Kreislauf entfernt werden (STIMMLER, 1966). Der entsprechende Wert für die Leber schwankt je nach Versuchstier zwischen 20% und 54% (LEE, 1959, NAVALESI et al., 1976). Die Leber stellt also das Organ dar, das am meisten Insulin aus dem Plasma abfiltriert (FREYCHET et al., 1972).
Insulin wird in der Niere nach glomerulärer Filtration zum größten Teil tubulär rückresorbiert (NARAHARA et al., 1958; BECK u. FEDYNSKYJ, 1967; RABKIN et al., 1972). Eine tubuläre Sekretion in den Urin findet dagegen nicht statt (RABKIN et al., 1972). Außerdem nimmt das Nierengewebe auch Insulin aus dem peritubulären Kapillarplexus auf (FRANCKSON et al., 1972; RABKIN et al., 1972; SOTTIURAI, 1974). Daher läßt sich die aus Jod-Insulin stammende Radioaktivität vor allem in der Nierenrinde, insbesondere in Glomerula, proximalem Tubuluskonvolut und peritubulären Kapillaren nachweisen (KALLEE u. SEYBOLD, 1954; ELGEE et al., 1954; NARAHARA et al., 1958; YOSHIOKA, 1959; BECK u. FEDYNSKYJ, 1967; FRANCKSON et al., 1972; SOTTIURAI, 1974).
Von der Niere wird Insulin intakt oder in Form von Abbauprodukten an den Kreislauf zurückgegeben (MAACK, 1975) und rasch mit dem Urin ausgeschieden (HAUGAARD et al., 1954; D'ADDABBO et al., 1964). Ein Teil der in der Niere entstandenen Abbauprodukte wird dabei direkt in den Urin abgegeben (ALLGOOD, 1961). Neben Insulinmetaboliten lassen sich auch Spuren von intaktem Insulin im Urin nachweisen (D'ADDABBO et al., 1964). Dieser Anteil ist jedoch vernachlässigbar klein (FUSS et al., 1974) und beträgt nach ELGEE et al. (1954) in-

nerhalb von 24 Stunden nur ca. 1,7% der verabreichten Dosis.

Die Radioaktivitätsspeicherung der Leber findet vorwiegend in den v. Kupffer'schen Sternzellen, aber auch in den Parenchymzellen statt (KALLEE u. SEYBOLD, 1954; BECK u. FEDYNSKYJ, 1967). In der Milz reichert die rote Pulpa die Insulin-Radioaktivität stärker an als die weiße (KALLEE u. SEYBOLD, 1954).

Nach TERRIS u. STEINER (1976) wurden über die Galle innerhalb eines 45-minütigen Intervalls nach Gabe von radiojodiertem Insulin bei Ratten 0,19% der verabreichten Dosis ausgeschieden. 60%-90% dieses Materials bestand aus jodierten, niedermolekularen Abbauprodukten. Auch intaktes Insulin ist in der Galle nachweisbar (FERNANDEZ-CRUZ et al., 1973).

Bei Messungen 15 min nach intravenöser Injektion von markiertem Insulin fanden ELGEE et al. (1954) in der Niere eine deutlich höhere spezifische Radioaktivität als in der Leber. Dies gilt auch für die Radioaktivitätsspeicherung in den Gesamtorganen. Außerdem reicherten die Organe ^{131}J-Insulin deutlich stärker an als Radiojodid, was von HAUGAARD et al. (1954) und YOSHIOKA (1959) bestätigt wurde.
Auch nach KALLEE u. SEYBOLD (1954) speicherten die Organe deutlich weniger ^{131}Jodid als ^{131}J-Insulin. Dabei enthielt die Milz pro Gramm Gewebe etwas mehr Jodid-Radioaktivität als die Niere und die Leber. Bei der Betrachtung der in den Organen gespeicherten Insulin-Radioaktivität kamen KALLEE u. SEYBOLD (1954) jedoch zu teilweise anderen Ergebnissen als die oben zitierten Autoren:
Über einen Beobachtungszeitraum von 6 Stunden lag die spezifische Radioaktivität der Niere zwar ebenfalls höher als die von Leber und Milz, die gesamte Leber enthielt jedoch erheblich mehr Radioaktivität als die Nieren.

Auch in der vorliegenden Arbeit speicherten die untersuchten Organe, insbesondere Leber und Milz, weniger die Nieren, ^{125}J-Insulin deutlich stärker als ^{131}Jodid. Dabei reicherte die gesamte Leber beide Radioaktivitäten deutlich stärker an als Nieren und Milz. Andere Verhältnisse lagen jedoch bei der

Betrachtung der spezifischen Radioaktivität vor: Hier enthielt die Niere erheblich mehr ^{125}J- und ^{131}J-Radioaktivität als Leber und Milz. Diese Umkehr ist auf die starken Gewichtsunterschiede zwischen Leber, Nieren und Milz zurückzuführen.
Die Elimination von ^{125}J- und ^{131}J-Radioaktivität über die Galle war vernachlässigbar gering. Dabei war etwas mehr vom ^{125}J-Insulin stammende als Na^{131}J-Radioaktivität nachweisbar.

Diese Ergebnisse entsprechen also in der Größenordnung denen von KALLEE u. SEYBOLD (1954), deren Versuchsbedingungen am ehesten mit den vorliegenden übereinstimmten.

Ein Einfluß der Ganzkörperröntgenbestrahlung auf die Verteilung von Na^{131}J und ^{125}J-Insulin beim Kaninchen konnte nicht nachgewiesen werden: Ein direkter Vergleich zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch war nicht möglich, da Organproben nur im Bestrahlungsversuch entnommen werden konnten. Außerdem ließen sich keine eindeutigen Unterschiede zu den teilweise widersprüchlichen Angaben in der Literatur erkennen.

Insulin wird proteolytisch abgebaut und nicht, oder nur zu einem geringen Teil, primär durch Dejodierung (TOMIZAWA et al., 1954; BERSON et al., 1957; FESSLER et al., 1971; CROFFORD et al., 1972; FREYCHET et al., 1972; IZZO et al., 1972). Wie bei der Verteilung stehen auch hier Leber und Niere im Vordergrund (STEIN u. GROSS, 1959; ALLGOOD, 1961; MIRSKY, 1964; BECK u. FEDYNSKYJ, 1967; OOMS et al., 1968a; SWENSON et al., 1971; MAACK, 1975).
Bei Perfusionsversuchen mit ^{125}J-Insulin an der Hundeniere konnte MAACK (1975) nach Nierenpassage im Perfusat überwiegend freies Radiojodid nachweisen, während der Rest intaktes Insulin darstellte. Dieses freie Radiojodid stammte aus der intrazellulären Hydrolyse des Proteins und anschließender Jodabspaltung aus den Metaboliten durch Dejodinasen. Die im Urin ausgeschiedene Radioaktivität besteht ebenfalls nur aus geringen Mengen an jodhaltigen Aminosäuren und Spuren von intaktem Insulin, überwiegend jedoch aus freiem Radiojodid

(D'ADDABBO et al., 1964).
Auch im Leberperfusat konnten TERRIS u. STEINER (1976) nur Insulin und freies Jodid nachweisen. Die nach dem Insulinabbau in Leber und Niere in Blut und Urin nachweisbare Radioaktivität stellt also überwiegend freies Radiojodid dar.

Da TCA intaktes Insulin nicht eindeutig von markierten Abbauprodukten trennt, ist der Wert der TCA-Fällung für Studien mit radiojodiertem Insulin zweifelhaft (BERSON et al., 1956; SCOTT et al., 1958; ZAHARKO et al., 1966): Im Vergleich zu anderen Methoden kann durch Verwendung von TCA der Insulinabbau unterschätzt werden (RABKIN et al., 1972; SODOYEZ et al., 1975), da durch TCA außer Insulin auch radioaktive Abbauprodukte, wie die B-Kette oder geringe Mengen von Mono- und Dijodtyrosin gefällt werden können (SCOTT et al., 1958; STEIN u. GROSS, 1959; TOMIZAWA, 1962). Andererseits ist Insulin in TCA zu 3-5% löslich (ELGEE et al., 1954; CHALLONER, 1971).
Dennoch kann die TCA-Methode zur Abschätzung des Insulinabbaus verwendet werden (TOMIZAWA et al., 1954; WILLIAMS, 1956; SODOYEZ et al., 1975; WISHER et al., 1977). Außerdem wurde in der vorliegenden Arbeit im Kontroll- und Bestrahlungsversuch beidesmal dieselbe Methode verwendet, und die Abbauprodukte des ^{125}J-Insulins bestehen überwiegend aus freiem Radiojodid, das mit TCA nicht fällbar ist (D'ADDABBO et al., 1964). Daher fallen die genannten Fehlerquellen nicht ins Gewicht.

Wegen des Intervalls zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch mußte das markierte Insulin maximal 14 Tage aufbewahrt werden. Durch Selbstzerstrahlung des markierten Hormons hätten Strahlenschädigungsprodukte entstehen können, die langsamer abgebaut werden als intaktes Insulin (KALLEE, 1969) und teilweise TCA-fällbar sind (KERP u. STEINHILBER, 1967). Die Halbwertszeiten von ^{125}J-Insulin im Bestrahlungsversuch

wären dadurch geringfügig überschätzt worden. Da eine Lagerung von 14 Tagen jedoch verhältnismäßig kurz ist, war mit einem gröberen Fehler nicht zu rechnen. Dies konnte überdies durch die Werte der gleichzeitig mitgeführten Kontrolltiere überwacht werden.

Der Insulinschwund aus dem Blut besteht aus mindestens zwei bis drei Komponenten: An eine schnell schwindende Anfangskomponente, die ausschließlich auf dem Abstrom von Insulin aus der Blutbahn in den extravaskulären Raum beruhen dürfte, schließen sich langsamere Komponenten an. Diese sind wahrscheinlich eher radiojodhaltigen Spaltprodukten als dem intakten Insulin zuzuschreiben. (GRIMMINGER u. KALLEE, 1969)

Nach SILVERS et al. (1969) ist mindestens ein 3-Kompartimentmodell notwendig, um den Schwund von Insulin aus dem Plasma analysieren zu können. Dasselbe gilt auch für das injizierte $Na^{131}J$, da sich dessen Schwundkurve ebenfalls in drei Exponentialfunktionen zerlegen läßt (RITZL, pers. Mitteilung).

Ein solches 3-Kompartimentmodell lag der vorliegenden Arbeit zugrunde. Dabei geben die einzelnen Schwundkomponenten jeweils das Verhalten von ^{125}J-Insulin und $Na^{131}J$ in den einzelnen Kompartimenten wieder: Die Kompartimente 1 und 2 stellen Plasmavolumen und interstitielle Flüssigkeit dar, sind ihrer Größe nach jedoch für $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin verschieden. Das Kompartiment 3 repräsentiert alle Gewebe, die Jodid speichern und ausscheiden oder Insulin aufnehmen und abbauen können. Dies sind im Falle von ^{125}J-Insulin hauptsächlich Leber und Nieren. Für $Na^{131}J$ kommen nach Blockade der Jodidaufnahme in die Schilddrüse nur noch die Nieren in Frage.

In Übereinstimmung mit KALLEE u. SEYBOLD (1954) und WEISS (1968) schwanden im Kontrollversuch innerhalb der ersten 10 min nach Injektion Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbare Radioaktivität auf etwa 20%, die $Na^{131}J$-Radioaktivität dagegen auf etwa 10% der verabreichten Dosis. Der Abstrom von Jodid aus der Blutbahn in den extravaskulären Raum verlief

also immerhin doppelt so schnell wie der von Insulin. Zu diesem Zeitpunkt hat noch kein wesentlicher Insulinabbau stattgefunden, wie sich aus dem gleichartigen Schwundverhalten von Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität (PALMER u. BOLINGER, 1961; WEIS, 1968; SILVERS et al., 1969) ableiten läßt. Das gleiche gilt auch für den Bestrahlungsversuch. Beim Vergleich zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Schwundverhalten der beobachteten Radioaktivitäten. Die Bestrahlung hatte folglich keinen Einfluß auf die Verteilung von ^{125}J-Insulin und ^{131}Jodid zwischen Plasma und extravaskulärem Raum.

Die schnelle Komponente des Schwundes von ^{125}J-Insulin stellt einen Parameter für die Aufnahme dieser Substanz in die Zellen der Speicherorgane dar. Im Kontrollversuch lagen die Halbwertszeiten dieser Komponente in der gleichen Größenordnung wie bei PALMER u. BOLINGER (1961), D'ADDABBO et al. (1964), WEIS (1968) und SILVERS et al. (1969). Auch zu diesem Zeitpunkt hatte offenbar noch kein wesentlicher Insulinabbau stattgefunden, da zwischen der HWZ der Gesamtserum-^{125}J- und der TCA-fällbaren Radioaktivität kein signifikanter Unterschied bestand.
Im Gegensatz zu den Ergebnissen von YOSHIOKA (1959) und D'ADDABBO et al. (1964) schien der Einstrom in die Zellen für Na^{131}J jedoch schneller abzulaufen als für ^{125}J-Insulin. Die Versuche dieser Autoren waren jedoch in Ermangelung von ^{125}J nicht jeweils am gleichen Tier durchgeführt worden. Außerdem ist die schnelle Schwundkomponente a_2 von Na^{131}J nicht zwanglos mit der von ^{125}J-Insulin vergleichbar: Die Niere wird nach Blockade der Jodidaufnahme in die Schilddrüse zum alleinigen Organ des Jodidstoffwechsels. Dabei verläßt ein Teil des Jodids die Niere ohne vorherige Zellaufnahme mit dem Urin, während Insulin erst nach fast vollständiger tubulärer Rückresorption und intrazellulärem Abbau in Form von Metaboliten in den Urin gelangt. In der Leber und in anderen Organen wird das Insulin vollständig in die Zellen aufgenommen und dort ab-

gebaut, bevor das Jodid über die Niere ausgeschieden wird. Daher darf das unterschiedliche Schwundverhalten beider Substanzen nicht überbewertet werden.
Dies gilt in gleicher Weise für den Bestrahlungsversuch. Dabei zeigte die ^{131}Jodid-, ^{125}J-Gesamtserum- und die TCA-fällbare ^{125}J-Insulin-Radioaktivität ein gegenüber dem Kontrollversuch unverändertes Schwundverhalten.
Die Bestrahlung übt also keinen Einfluß auf die Organaufnahme von ^{125}J-Insulin und Na^{131}J aus.

Die Gesamtradioaktivität-^{125}J besteht aus noch nicht abgebautem ^{125}J-Insulin und aus Insulinmetaboliten, bei denen es sich überwiegend um freies ^{125}Jodid handelt. Daher ist die langsame Schwundkomponente der ^{125}J-Gesamtradioaktivität von der renalen Ausscheidungsfunktion für Abbauprodukte und von der Funktion der Insulin-abbauenden Organe abhängig. Es können jedoch keine Aussagen über den Einfluß dieser beiden Funktionen auf das Schwundverhalten der ^{125}J-Gesamtradioaktivität vor und nach Bestrahlung gemacht werden. Dies wird erst durch die Beobachtung des Schwundes von Na^{131}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität möglich.
Die langsame Schwundkomponente von Na^{131}J ist nach Blockade der Jodidaufnahme in die Schilddrüse nur von der glomerulären Filtration und anschließenden partiellen tubulären Rückresorption in der Niere abhängig. Der langsame Schwund der TCA-fällbaren Radioaktivität hängt dagegen von der Insulinabbaufunktion, insbesondere der Leber und der Niere ab.

Der anfangs vernachlässigbar geringe TCA-lösliche Überstand steigt mit zunehmendem Insulinabbau rasch an (ELGEE et al., 1954; PALMER u. BOLINGER, 1961). Daher fand sich zwischen den Halbwertszeiten der langsamen Schwundkomponente von Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität im Kontrollversuch ein signifikanter Unterschied, wobei das Schwundverhältnis von 2,4 gut mit den Werten von D'ADDABBO u. KALLEE (1960) und D'ADDABBO et al. (1964) korreliert.
Im Gegensatz zu den beiden ersten Komponenten schwand jetzt

das Radiojodid zwar wesentlich langsamer aus dem Blut als die fällbare Protein-Radioaktivität (KALLEE, 1954; KALLEE u. SEYBOLD, 1954; YOSHIOKA, 1959; ALLGOOD, 1961), aber schneller als die Gesamtradioaktivität-^{125}J (D'ADDABBO et al., 1964). ^{125}J-Insulin wird offensichtlich rascher abgebaut, als ^{131}Jodid ausgeschieden werden kann. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von ALLGOOD (1961) und D'ADDABBO et al. (1964), wonach die aus dem Insulinabbau im Gewebe freigesetzte Radioaktivität mindestens ebenso schnell in den Harn gelangt wie anorganisches Jodid. Auch nach IZZO et al. (1971) bauen Leber und Niere Insulin sehr rasch ab. Offensichtlich fallen sogar noch mehr Insulinmetaboliten an, als die Niere ausscheiden kann, da die Gesamtradioaktivität-^{125}J langsamer schwindet als die Na^{131}J-Radioaktivität, ^{125}J-Insulin aber rascher abgebaut wird als ^{131}Jodid ausgeschieden. Dies vermuteten auch D'ADDABBO et al. (1964).

Da ein Teil der in der Niere entstehenden Insulinabbauprodukte direkt in den Urin ausgeschieden wird (ALLGOOD, 1961), konnte im Urin mehr ^{125}J- als ^{131}J-Radioaktivität nachgewiesen werden.
Dasselbe gilt für den Bestrahlungsversuch: Auch hier hatte das Radiojodid zwar eine deutlich längere Schwundhalbwertszeit als die fällbare ^{125}J-Radioaktivität, aber eine kürzere als die ^{125}J-Gesamtradioaktivität, wobei zwischen den beiden letzteren wieder ein signifikanter Unterschied bestand.

Alle drei Parameter (Na^{131}J, ^{125}J-Gesamtradioaktivität und ^{125}J-Präzipitat) schwanden jedoch nach Bestrahlung signifikant langsamer aus dem Blut, und es wurde weniger Urin sowie ^{131}J- und ^{125}J-Radioaktivität ausgeschieden, wenngleich mit knapper statistischer Signifikanz. Der Insulinkatabolismus durch die Abbauorgane war nach Bestrahlung also verzögert, außerdem wurde die Ausscheidungsfunktion der Niere für Jodid und Insulinmetaboliten deutlich schlechter. Der Insulinanteil und auch der Anteil von Abbauprodukten an der ^{125}J-Gesamtradioaktivität schwanden folglich nach Bestrahlung langsamer, gleichzeitig wurden jedoch durch den verzögerten Insulinkata-

bolismus weniger Abbauprodukte freigesetzt. Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, war die Jodidausscheidung durch die Niere offensichtlich geringfügig stärker beeinträchtigt als der Abbau von Insulin in den Organen. Daher stieg trotz des verminderten Anfalls von Abbauprodukten die HWZ der ^{125}J-Gesamtradioaktivität nach Bestrahlung etwas stärker an als die von Na^{131}J. Folglich fielen auch nach Bestrahlung immer noch mehr Insulinabbauprodukte an, als die Niere ausscheiden konnte.

Die im Urin nachweisbare ^{125}J-Radioaktivität hängt von der renalen Ausscheidung der Insulinmetaboliten ab, welche in den Abbauorganen entstehen. Dabei beruht der Überschuß an ^{125}J- gegenüber ^{131}J-Radioaktivität im Urin auf der direkten Ausscheidung eines Teils der in der Niere gebildeten Insulinabbauprodukte (ALLGOOD, 1961). Da im vorliegenden Fall die ^{131}J-Radioaktivität im Urin nach Bestrahlung stärker abnahm als die ^{125}J-Radioaktivität, war die Insulinabbaufunktion der Niere offensichtlich weniger stark beeinträchtigt als die Ausscheidung der radioaktiven Abbauprodukte.

Bei früheren Versuchen kamen D'ADDABBO u. KALLEE (1960) zu teilweise anderen Ergebnissen: Durch Bestrahlung stieg zwar die Halbwertszeit der Gesamtradioaktivität ebenfalls deutlich an, die HWZ der TCA-fällbaren Radioaktivität blieb jedoch nahezu unverändert. Entweder bauten also bestrahlte Zellen das Insulin beschleunigt ab, oder die Abbauprodukte des markierten Insulins wurden langsamer aus dem Blut eliminiert als vor Bestrahlung.
Nach den vorliegenden Ergebnissen wurden zwar tatsächlich die Abbauprodukte des ^{125}J-Insulins nach Bestrahlung langsamer über die Niere ausgeschieden, bestrahlte Zellen bauten jedoch das Insulin nicht beschleunigt, sondern sogar verlangsamt ab. Darüberhinaus war die Ausscheidungsfunktion der Niere für ^{131}Jodid und Insulinmetaboliten durch die Bestrahlung offenbar noch stärker beeinträchtigt als der Insulinkatabolismus in der Niere und den übrigen Abbauorganen.

Bei der Betrachtung der Strahleneinwirkung auf Morphologie und Funktion der Organe des Insulin- und Jodidstoffwechsels sind Leber und Niere besonders interessant:
Beide Organe sind relativ strahlenresistent. Dabei zeigt die Leber zunächst nur rein funktionelle Störungen, erst viel später geringfügige histologische Veränderungen an Parenchym- und Kupffer-Zellen, bei sehr hohen Dosen auch schwere morphologische Veränderungen, aber auch diese nicht sofort (KLEIBEL, 1964). Ähnliches gilt für die Niere: Bei Dosen von 200, 700 und 2 000 R kommt es auch hier zu vorübergehenden funktionellen, sowie zu bleibenden funktionellen und histologischen Schädigungen (NERLI, 1958; KLEIBEL, 1964). HUTH et al. (1972) fanden an der Niere von Kaninchen während der ersten 24 Stunden nach Bestrahlung mit einer Herddosis von 1 000 R lediglich eine "wechselnde Kongestion und Eosinophilie des peripheren Gefäßsystems".
Erwartungsgemäß fanden sich daher bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der Leber- und Nierenpräparate 24 Stunden nach Bestrahlung noch keine eindeutigen morphologischen Veränderungen.
Das gleichzeitige Auftreten funktioneller Störungen ist dadurch jedoch nicht ausgeschlossen: Nach SARRE u. MOSER (1961) führen beim Kaninchen bereits Bestrahlungen in einem Dosisbereich von etwa 1 000 R zu einer (reversiblen) Rest-N-Erhöhung. Auch nach KLEIBEL (1964) werden durch Bestrahlung Harnsekretion und Nierenfunktion beeinflußt, wobei es in Abhängigkeit von Dosis und Beobachtungszeitpunkt nach der Bestrahlung zu einer Zunahme der Diurese, aber auch zur Abnahme derselben bis hin zur Urämie kommen kann. Die vermehrte Wasserausscheidung steht dabei unter der Kontrolle des Hypophysen-Nebennierensystems. Sie kann nicht als Zeichen einer Störung des renalen Sekretions- oder Resorptionssystems angesehen werden und gilt als sekundäre Komplikation (Lit. bei KLEIBEL, 1964).
Nun fanden AVIOLI et al. (1963) beim Kaninchen nach Bestrahlung ein gleichzeitiges Auftreten tubulärer und glomerulärer Alterationen. Nach KLEIBEL (1964) ist zwar der Tubulusapparat

strahlensensibler als das Glomerulum, die erniedrigte Diurese läßt sich aber nur erklären, wenn auch eine Schädigung des Glomerulums vorliegt. Die im vorliegenden Fall nach Bestrahlung beobachtete signifikante Abnahme der Diurese und der Ausscheidung von Jodid und Insulinmetaboliten dürfte also auf eine Veränderung des glomerulären Filtrationsvorgangs durch direkte Strahleneinwirkung zurückzuführen sein.

Da die Jodidausscheidung in gleichem Maß abnahm wie die Wasserdiurese, ist offensichtlich auch nach Bestrahlung die renale Jodidexkretion in den ersten 4 Stunden von der Diurese abhängig, wie HELLER u. HILLMANN (1961), PAHAUT et al. (1953) und BRICKER u. ILLAD (1955) unter Normalbedingungen zeigen konnten.
Es ist jedoch auch eine andere Pathogenese der strahlenbedingten Diuresehemmung denkbar: Zum einen kann es durch Zerfall strahlengeschädigter Zellen zum Auftreten toxischer Eiweißprodukte kommen (KLEIBEL, 1964), die zu einer Nierenschädigung führen können. Zum anderen ist eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate durch den Strahlenschock denkbar. Allerdings waren histologisch keine Schockzeichen nachweisbar. Schließlich kann die Diuresehemmung aber auch auf eine verminderte Inaktivierung von ADH in der strahlengeschädigten Leber zurückgeführt werden (KLEIBEL, 1964).

All diese Überlegungen erklären jedoch noch nicht den nach Bestrahlung verzögerten Insulinabbau. Da Enzyme durch Bestrahlung geschädigt und in ihrer Aktivität inhibiert werden können (PATT u. BRUES, 1950; GHIZARI u. CULINA, 1973), wäre eine dadurch bedingte Verzögerung des Insulinabbaus durchaus vorstellbar.
Andererseits können nach OKADA u. KALLEE (1956) und GHIZARI u. CULINA (1973) bestimmte Enzyme nach Bestrahlung auch eine erhöhte Aktivität aufweisen. Im Falle der von OKADA u. KALLEE (1956) untersuchten Desoxyribonuklease II war dies jedoch wahrscheinlich nicht auf eine direkte Strahleneinwirkung auf das Enzym zurückzuführen, sondern auf eine Strukturschädigung von Mitochondrien durch sehr hohe Dosen von Röntgen-

strahlen (25 000 bis 125 000 R). Dadurch erhielt mehr Substrat Zugang zum Enzym.
Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist eher eine strahlenbedingte Aktivitätsminderung der Abbauenzyme anzunehmen.
Eine andere Erklärungsmöglichkeit für den nach Bestrahlung verzögerten Insulinabbau wäre das Auftreten toxischer Eiweißprodukte durch Zerfall strahlengeschädigter Zellen, denn die Entgiftung dieser Eiweißprodukte belastet die Leber erheblich (KLEIBEL, 1964).

Akute und chronische Nierenschädigungen wie Nephrose, chronische Niereninsuffizienz, akutes und chronisches Nierenversagen, oder eine Nephrektomie können zu einer Verlangsamung des Insulinschwundes führen (ELGEE u. WILLIAMS, 1954; NARAHARA et al., 1958; PALMER u. BOLINGER, 1961; RICKETTS et al., 1963; WILDBERGER et al., 1963; SILVERS et al., 1969; CORVILAIN et al., 1971; SWENSON et al., 1971; FUSS et al., 1974). Die metabolische Clearance-Rate soll bei der chronischen Niereninsuffizienz bis zu 50 % (FUSS et al., 1974), bei Nephrektomie auf 1/3 vermindert sein (SWENSON et al., 1971). Zumindest bei der akuten Nierenschädigung ist dies nicht auf Stoffwechselprodukte zurückzuführen, wie sie bei Urämie auftreten (SWENSON et al., 1971).
Die Plasma- Insulinschwundkurven bei Nierenkrankheiten unterscheiden sich von den Kontrollen am meisten im Abfall der langsamen Schwundkomponente (SILVERS et al., 1969). Daher verändert eine Nierenkrankheit eher die Abbaurate von Insulin als seine Bindung an die Nierenrezeptoren (RICKETTS et al., 1963). Auch nach den vorliegenden Ergebnissen war nur die langsame Komponente des Insulinschwundes gegenüber den Kontrollen verzögert, nicht jedoch die schnelle Komponente. Eine schwere Nierenfunktionsstörung kann auch die renale Jodid-Clearance vermindern (RIGGS, 1952).

Alleinige Hepatektomie kann ebenfalls die Abbaurate von Insulin vermindern (WILLIAMS et al., 1953; ELGEE u. WILLIAMS,

1954). Dies läßt sich nach BRODAL et al. (1971) auch schon durch Blockade der Kupffer-Zellen mit Tusche erzielen.
Wie WILDBERGER et al. (1963) schließlich zeigen konnten, inaktivierten Nieren- und Leberextrakte von nephrotischen Ratten weniger Insulin als normale Organextrakte. Dies führten sie auf eine geringere Menge oder Aktivität des Insulin-abbauenden Enzymsystems zurück.
Offensichtlich kann also eine Ganzkörper-Röntgenbestrahlung beim Kaninchen den Insulinabbau und die Jodidausscheidung in ähnlicher Weise beeinträchtigen, wie dies auch bei schweren Erkrankungen von Leber und Niere oder beim Fehlen dieser Organe der Fall ist.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Der Schwund von simultan i. v. injiziertem $Na^{131}J$ und ^{125}J-Rinderinsulin aus dem Blut von 12 Kaninchen, sowie die Ausscheidung von ^{131}Jodid und ^{125}J-haltigen Insulinabbauprodukten mit dem Urin wurden vor und 24 Stunden nach Ganzkörper-Röntgenbestrahlung mit 700 R untersucht. Außerdem wurde die Verteilung der beiden Substanzen auf Leber, Nieren, Milz und auf die mit KJ blockierte Schilddrüse nach Bestrahlung beobachtet.

1. Ein Einfluß der Ganzkörper-Röntgenbestrahlung auf die Verteilung von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin auf Leber, Nieren und Milz von Kaninchen konnte nicht nachgewiesen werden.

2. Nach Bestrahlung war die Wasserdiurese signifikant vermindert, ebenso die Ausscheidung von ^{131}J- und ^{125}J-Radioaktivität mit dem Urin.

3. Die Bestrahlung hatte keinen Einfluß auf die Verteilung von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin zwischen Plasma und extravaskulärem Raum.

4. Nach Bestrahlung blieb die Aufnahme von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin in die Zellen gegenüber dem Kontrollversuch unverändert.

5. Die Ausscheidungsfunktion der Niere für Wasser, Jodid und Insulinabbauprodukte sowie der Insulinkatabolismus durch die abbauenden Organe waren nach Bestrahlung deutlich geschädigt. Dabei war die Ausscheidungsfunktion der Niere geringfügig stärker beeinträchtigt als der Insulinabbau.

6. Die Leukozytenzahl fiel innerhalb der ersten 4 Tage nach Bestrahlung auf ca. 17% des Ausgangswertes ab.

LITERATURVERZEICHNIS

ALLGOOD, J.W.: The renal clearance of I^{131} during the infusion of NaI^{131} and I^{131}-insulin. Diabetes 10, 7-11 (1961)

ARQUILLA, E.R., OOMS, H., MERCOLA, K.: J. Clin. Invest. 47, 474 (1968) zit. n. CSORBA, T.R., GATTNER, H.-G.: Cross-linking of insulin induced by iodination. Horm. Metab. Res. 2, 305-306 (1970)

AVIOLI, L.V., LAZOR, M.Z., COTLOVE, E., BRACE, K.C., ANDREWS, J.R.: Early effects of radiation on renal function in man. Amer. J. Med. 34, 329 (1963)

BECK, L.V., FEDYNSKYJ, N.: Evidence from combined immunoassay and radioautography procedures that intact ^{125}I-insulin molecules are concentrated by mouse kidney proximal tubule cells. Endocrinology 81, 475-485 (1967)

BERSON, S.A., YALOW, R.S.: Radioimmunoassay. Aus: Berson, S.A.; Yalow, R.S.: Methods in investigative and diagnostic endicrinology, Band 2A. North-Holland Publishing Co., Amsterdam-London, 1973, pp. 84-135.

BERSON, S.A., YALOW, R.S., VOLK, B.W.: In vivo and in vitro metabolism of ^{131}I-insulin and ^{131}I-glucagon in normal and cortisone-treated rabbits. J. Lab. Clin. Med. 49, 331-342 (1957)

BERSON, S.A., YALOW, R.S., BAUMAN, A., ROTHSCHILD, M.A., NEWERLY, K.: ^{131}I-insulin metabolism in human subjects: Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. J. Clin. Invest. 35, 170 (1956)

BRICKER, N.S., ILLAD,C.J.: J. Clin. Invest. 34, 1057 (1955) zit. nach HELLER, S., HILLMANN, G.: Untersuchungen über den Einfluß von Insulin auf die renale ^{131}J-Exkretion. Z. ges. exp. Med. 134, 493-497 (1961)

BRODAL, B.P., ASSEV, S., EEG-LARSEN, N.: Degradation studies of insulin in the isolated perfused rat liver, with and without blocked RES. Horm. Metab. Res. 3, 217-218 (1971)

CANTRELL, J.W., HOCHHOLZER, J.M., FRINGS, C.S.: Effect of hemolysis on the apparent concentration of insulin in plas-

ma. Clin. Chem. 18(11), 1423-1425 (1972)

CHALLONER, D.R.: Degradation of porcine insulin and proinsulin by rat adipose tissue. Diabetes 20, 276-281 (1971)

CORVILAIN, J., BRAUMAN, H., DELCROIX, C., TOUSSAINT, C., VEREERSTRAETEN, P., FRANCKSON, J.R.M.: Labeled insulin catabolism in chronic renal failure and in the anephric state. Diabetes 20, 467-475 (1971)

COSTINER, E., OPRESCU, M., NESTOR, M.: The influence of estrogens and androgens on ^{131}I-insulin metabolization by the "in vitro" isolated and perfused rat liver. Rev. Roum. Med.-Endocrinol. 13, 23-30 (1975)

CROFFORD, O.B., ROGERS, N.L., RUSSELL, W.G.: The effect of insulin on fat cells. Diabetes 21(Suppl. 2), 403-413 (1972)

D'ADDABBO, A., KALLEE, E.: ^{131}J-Serumproteine und Schilddrüse. Z. Naturforschg. 14b, 240-245 (1959)

D'ADDABBO, A., KALLEE, E.: Über ^{131}J-signiertes Insulin; V. Mitteilung. Protides of the biological fluids. Proc. 8th Coll. Bruges 1960, p. 255-258. Elsevier Publ. Co., Amsterdam-New York 1961

D'ADDABBO, A., KALLEE, E., LOHSS, F.: Über ^{131}J-signiertes Insulin; IV. Mitteilung. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung IV, 279-294, 1960. Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Berlin 1960

D'ADDABBO, A., SEYBOLD, G., KALLEE, E.: Der Einfluß von Hydrochlorothiazid auf die Insulinwirkung und den Abbau von ^{131}J-Insulin beim Kaninchen. Z. ges. exp. Med. 138, 105-115 (1964)

ELGEE, N.J., WILLIAMS, R.H.: Degradation of ^{131}I-insulin by liver and kidney in vivo. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 87, 352-355 (1954)

ELGEE, N.J., WILLIAMS, R.H.: The fate of insulin in altered metabolic states. Diabetes 4, 8-12 (1955)

ELGEE, N.J., WILLIAMS, R.H., LEE, N.D.: Distribution and degradation studies with ^{131}I-insulin. J. Clin. Invest. 33, 1252-1260 (1954)

FERNANDEZ-CRUZ, A., GARCIA HERMIDA, O., LUQUE OTERO, M., CATALAN, R.E.: Human bile insulin sephadex fractions.

Horm. Metab. Res. 5, 70-74 (1973)

FESSLER, A., RUBINSTEIN, B., RUBINSTEIN, D., BECK, J.C.: Factors affecting the inactivation of ^{131}I-insulin by rat adipose tissue. Can. J. Physiol. Pharmacol. 49, 457-463 (1971)

FRANCKSON, J.R.M., OOMS, H.A., ARNOULD, Y.: The role of the filtration process in the renal catabolism of labelled insulin. Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 17, 965-969 (1972)

FREYCHET, P., KAHN, R., ROTH, J., NEVILLE, D.M.: Insulin interactions with liver plasma membranes. J. Biol. Chem. 247(12), 3953-3961 (1972)

FUSS, M., BERGANS, A., BRAUMAN, H., TOUSSAINT, C., VEREER-STRAETEN, P., FRANCKSON, M., CORVILAIN, J.: ^{125}I-insulin metabolism in chronic renal failure treated by renal transplantation. Kidney Int. 5, 372-377 (1974)

GARRAT, C.J.: Effect of iodination on the biological activity of insulin. Nature 201, 1324-1325 (1964)

GHIZARI, E., CULINA, F.: Action des radiations ionisantes sur la glucose-6-phosphate déhydrogénase, la glucose-6-phosphatase et la lacticodéhydrogénase hépatiques chez la souris. Rev. Roum. Physiol. 10, 79-84 (1973)

GRIMMINGER, H., KALLEE, E.: Die Inselzellhormone: Der Abbau von Insulin. Aus: E.F. Pfeiffer und Gen.: Diabetes mellitus, Band 1. J.F. Lehmanns Verlag, München (1969), S. 257-280.

HAUGAARD, N., VAUGHAN, M., HAUGAARD, E.S., STADIE, W.C.: Studies of radioactive injected labeled insulin. J. Biol. Chem. 208, 549-563 (1954)

HELLER, S., HILLMANN, G.: Untersuchungen über den Einfluß von Insulin auf die renale ^{131}J-Exkretion. Z. ges. exp. Med. 134, 493-497 (1961)

HINDERER, J.M.: Einfluß der Nierenabschirmung auf den Schwund von ^{125}J-Insulin und Na^{131}J beim röntgenbestrahlten Kaninchen. Inaug.-Diss., Tübingen (1979), in Vorbereitung

HUNTER, W.M., GREENWOOD, F.C.: Preparation of ^{131}iodine labelled human growth hormone of high specific activity.

Nature 194, 495 (1962)

HUTH, F., HEINZLER, F., GÜNTHER, D.: Strahleneffekte an Nieren nicht- und heminephrektomierter Kaninchen. Verh. Deutsch. Ges. Path. 56, 467-472 (1972)

IZZO, J.L., RONCONE, A., IZZO, M.J.: Degradation of ^{131}I-proinsulin and ^{131}I-insulin by rat liver, kidney, and muscle extracts. Fed. Proc. 30(2), 193 (1971)

IZZO, J.L., RONCONE, A., IZZO, M.J., FOLEY, R., BARTLETT, J.W.: Degradation of ^{131}I-insulins by rat liver. J. Biol. Chem. 247, 1219-1226 (1972)

KALLEE, E.: Über ^{131}J-signiertes Insulin. 1. Mitteilung (Nachweis). Z. Naturforschg. 7b, 661-663 (1952)

KALLEE, E.: Über ^{131}J-signiertes Insulin. 2. Mitteilung: Anwendungsbereich und Grenzen der Nachweismethode. Klin. Wschr. 32, 508-509 (1954)

KALLEE, E.: Detection of trace proteins. Radioisotope Conference 1954, Vol. I., S. 330. (Proc. 2nd Conference Oxford, 19-23 July), hrsg. v. J.E. Johnston. Butterworth Publ. Co., London 1954

KALLEE, E.: Die Bedeutung der Radioisotope für papierelektrophoretische und immunelektrophoretische Untersuchungen. Ergebn. Labor.-Med. 3, 109-114 (1967)

KALLEE, E.: Die Inselzellhormone: Radiojodiertes Insulin. Aus: E.F. Pfeiffer und Gen.: Diabetes mellitus, Band 1. J.F. Lehmanns Verlag, München 1969, S. 247-255.

KALLEE, E., SEYBOLD, G.: Über ^{131}J-signiertes Insulin, 3. Mitteilung (Verteilung im Rattenorganismus). Z. Naturforschg. 9b, 307-319 (1954)

KERP, L., STEINHILBER, S., KIELING, F., SIHLER, K., HOFFMANN, G.: Trennung der Strahlenschädigungsprodukte von ^{131}J-Insulin und Untersuchung ihrer Eigenschaften. Nucl. Med. 6, 159-169 (1967)

KLEIBEL, F.: Die allgemeine Strahlenreaktion in der Klinik. Aus: Kärcher, K.-H.: Einführung in die klinisch-experimentelle Radiologie. Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Berlin, 1964, S. 365-410

LEE, N.D.: The specificity of the interaction of ^{131}I-insulin

with tissue. Endocrinology 65, 347-356 (1959)

MAACK, T.: Renal handling of low molecular weight proteins. Am. J. Med. 58, 57-64 (1975)

MIRSKY, J.A.: Diabetes 13, 225-229 (1964), zit. nach WISHER, M.H., DRON, D.I., SÖNKSEN, P.H., THOMAS, J.H.: The insulin-degrading activity of plasma-membrane fractions from rat liver. Biochem. Soc. Trans. 5(1), 313-316 (1977)

NARAHARA, H.T., EVERETT, N.B., SIMMONS, B.S., WILLIAMS, R.H.: Metabolism of insulin- ^{131}I and glucagon-^{131}I in the kidney of the rat. Amer. J. Physiol. 192, 227-231 (1958)

NAVALESI, R., PILO, A., FERRANNINI, E.: Insulin kinetics after portal and peripheral injection of ^{125}I-insulin. II. Experiments in the intact dog. Am. J. Physiol. 6, 1630-1636 (1976)

NERLI, A.: Ricerche istologiche sul connettivo reticolare e sulle membrane basali del rene irradiato. Radiotherapia Radiobiologia fis. med. 13, 112-123 (1958)

OEFF, K.: Umsatz von radioaktiven Serumeiweißfraktionen. I. Methodische Grundlagen. Z. ges. exp. Med. 123, 294-308 (1954a)

OEFF, K.: Umsatz von radioaktiven Serumeiweißfraktionen. III. Versuche an normalen Kaninchen. Z. ges. exp. Med. 123, 434-441 (1954b)

OKADA, S., KALLEE, E.: Effect of X-rays on mitochondrial desoxyribonuclease II. Exp. Cell Res. 11, 212-214 (1956)

OOMS, H.A., BRUNENGRABER, H., FRANCKSON, J.R.M.: Hepatic influence on labelled insulin metabolism. Acta Diabet. Lat. 5, 162-176 (1968a)

OOMS, H.A., ARNOULD, Y., ROSA, U., PENNISI, G.F., FRANCKSON, J.R.M.: Clearances métaboliques globales de l'insuline cristalline et d'insulines substituées au radioiode. Path.-Biol. 16(5-6), 241-245 (1968b)

PAHAUT, J., GOVAERTS, J., BONHOMME, P.: Nature 172, 545 (1953), zit. nach HELLER, S., HILLMANN, G.: Untersuchungen über den Einfluß von Insulin auf die renale ^{131}J-Exkretion. Z. ges. exp. Med. 134, 493-497 (1961)

PALMER, D.L., BOLINGER, R.E.: Effect of nephrectomy and

splanchnicectomy on plasma disappearance of labeled insulin in the rabbit. Proc. Soc. Exp. Biol. 107, 809-812 (1961)

PATT, H.M., BRUES, A.M.: In: A. Hollaender, Radiation Biology, McGraw Hill, New York 1950, p. 935-947.

RABKIN, R., RUBENSTEIN, A.H., COLWELL, J.A.: Glomerular filtration and proximal tubular absorption of ^{125}I-insulin. Am. J. Physiol. 223(5), 1093-1097 (1972)

RAGHURAMULU, N., NARASINGA RAO, B.S.: Stability of ^{125}I-labeled insulin used in radioimmunoassay of insulin. J. Nucl. Med. 13, 621-623 (1972)

RICKETTS, H.T., WILDBERGER, H.L., REGUT, L.: The role of the kidney in the disposal of insulin in rats. Diabetes 12, 155-161 (1963)

RIGGS, D.S.: Quantitative aspects of iodure metabolism in man. Pharm. Rev. 4, 284-370 (1952)

SARRE, H., MOSER, F.: Bestrahlungsfibrose, Bestrahlungsnephritis und isolierte Hypertonie nach Röntgenbestrahlung der Nieren. Deutsch. med. J. 7, 232-241 (1961)

SCOTT, G.W., PROUT, T.E., WEAVER, J.A., ASPER, S.P.: A comparison of the behaviour of insulin and insulin labeled with ^{131}I in serum. Diabetes 7, 38 (1958)

SILVERS, A., SWENSON, R.S., FARQUHAR, J.W., REAVEN, G.M.: Derivation of a 3-compartiment-model describing disappearance of ^{131}I-insulin in man. J. Clin. Invest. 48, 1461-1469 (1969)

SODOYEZ, J.C., SODOYEZ-GOFFAUX, F., GOFF, M.M., ZIMMERMAN, A.E., ARQUILLA, E.R.: ^{127}I- or carrier-free ^{125}I- monoiodoinsulin. J. Biol. Chem. 250, 4268-4277 (1975)

SOTTIURAI, V.: The role of the convoluted segment of the proximal tubule in the disposal of ^{131}I-insulin in the rat kidney. Am. J. Anat. 140(2), 181-190 (1974)

STEIN, O., GROSS, J.: The localization and metabolism of ^{131}I-insulin in the muscle and some other tissues of the rat. Endocrinology 65, 707-716 (1959)

STIMMLER, L.: Disappearance-rate of insulin. Lancet 2, 1078 (1966)

SWENSON, R.S., SILVERS, A., PETERSON, D.T., KOHATSU, S.,

REAVEN, G.M.: Effect of nephrectomy and acute uremia on plasma insulin-^{125}I removal rate. J. Lab. Clin. Med. 77(5), 829-837 (1971)

TAPLIN, G.V., MEREDITH, O.M., KADE, H., WINTER, C.C.: J. Lab. Clin. Med. 48, 866 (1956), zit. nach D'ADDABBO, A., SEYBOLD, G., KALLEE, E.: Der Einfluß von Hydrochlorothiazid auf die Insulinwirkung und den Abbau von ^{131}J-Insulin beim Kaninchen. Z. ges. exp. Med. 138, 105-115 (1964)

TERRIS, S., STEINER, D.F.: Retention and degradation of ^{125}I-insulin by perfused livers from diabetic rats. J. Clin. Invest. 57, 885-896 (1976)

TOMIZAWA, H.H.: J. Biol. Chem. 273, 428 (1962), zit. nach BRODAL, B.P., ASSEV, S., EEG-LARSEN, N.: Degradation studies of insulin in the isolated perfused rat liver, with and without blocked RES. Horm. Metab. Res. 3, 217-218 (1971)

TOMIZAWA, H.H., NUTLEY, M.L., NARAHARA, H.T., WILLIAMS, R.H.: Inactivation of insulin by rat liver extracts. J. Amer. Chem. Soc. 76, 3357-3358 (1954)

VAN ORDEN, D.E.: Factors affecting the stability of radioiodinated insulin during storage. J. Lab. Clin. Med. 79, 470-479 (1972)

WALTER, E.: Biomathematik für Mediziner. Teubner Verlag Stuttgart 1975, S. 85-88.

WEISS,G.: Untersuchungen zur Immunologie des Insulins. Inaug.-Diss., Tübingen (1968)

WILDBERGER, H.L., RICKETTS, H.T., REGUT, L.: Degradation of insulin by tissue extracts of normal and nephrotic rats. Proc. Soc. Exp. Biol. 112, 168-170 (1963)

WILLIAMS, R.H.: Insulin distribution and degradation. Metabolism 5, 128-136 (1956)

WILLIAMS, R.H., ELGEE, N.J., LEE, N.D., HOGNESS, J.R., WONG, T.: Insulin metabolism. Trans. Ass. Amer. Physcns. 66, 137-143 (1953)

WISHER, M.H., DRON, D.I., SÖNKSEN, P.H., THOMAS, J.H.: The insulin-degrading activity of plasma-membrane fractions from rat liver. Biochem. Soc. Trans. 5(1), 313-316 (1977)

YALOW, R.S., BERSON, S.A.: Radioimmunoassay. Aus: Berson, S.A.; Yalow, R.S.: Methods in investigative and diagnostic endocrinology, Band 2B. North-Holland Publishing Co., Amsterdam-London, 1973, pp. 864-870.

YOSHIOKA, R.: On the insulin metabolism with ^{131}I-insulin. Folia Endocr. Jap. 35, 297-298 (1959)

ZAHARKO, D.S., BECK, L.V., BLANKENBAKER, R.: Role of the kidney in the disposal of radioiodinated and nonradioiodinated insulin in dogs. Diabetes 15, 680 (1966)

Herrn Professor Dr. med. E. Kallee danke ich für die Überlassung des Themas.
Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Dozent Dr. med. W. Heinzel vom Pathologischen Institut, Herrn Prof. Dr. rer. nat. G. Breitling, Herrn Dr. rer. nat. W. Seeger und Herrn Diplomphysiker U. Sailer vom Strahleninstitut.
Für Anregungen bei der praktischen Durchführung der Versuche danke ich Herrn Dr. med. R. Wahl.

L E B E N S L A U F

Am 27. Januar 1953 wurde ich, Martin Klaus Hofmann, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Erich Hofmann und seiner Ehefrau Hannelore, geb. Krauter, in Schorndorf geboren. Dort besuchte ich von 1960 bis 1964 die Grundschule und legte 14.6.1972 am Max-Planck-Gymnasium das Abitur ab. Anschließend absolvierte ich den Wehrdienst und begann dann im Sommersemester 1973 an der Universität Hohenheim mit dem Medizinstudium. Nach zwei Semestern wechselte ich an die Universität Tübingen und legte dort 1975 das Physikum, 1976 den ersten und 1978 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.
Vom 17. April 1978 bis 24. März 1979 absolvierte ich in Esslingen das Praktische Jahr mit Radiologie als Wahlfach.

Am 18./19. April 1979 bestand ich den schriftlichen und am 27. April 1979 den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung.